

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1892

THÈSE

N

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le mercredi 29 juin 1892, à 1 heure

PAR

Léon LEMOULT

Né à Dijon, le 13 août 1862

Ancien externe des hôpitaux de Paris et du Bureau central
(Médaille de bronze de l'assistance publique).

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU BENZONAPHTOL

OU BENZOATE DE NAPHTOL β

Président : M. HAYEM, professeur.

Juges : } MM.
 } LANNELONGUE, professeur.
 } MONOD, GILBERT, agrégés.

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

HENRI JOUVE

15, rue Racine, 15

1892

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1892

THÈSE

N

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le mercredi 29 juin 1892, à 1 heure

PAR

Léon LEMOULT

Né à Dijon, le 13 août 1862

Ancien externe des hôpitaux de Paris et du Bureau central
(Médaille de bronze de l'assistance publique).

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU BENZONAPHTOL OU BENZOATE DE NAPHTOL β

Président : M. HAYEM, professeur.

Juges : $\left\{ \begin{array}{l} \text{MM.} \\ \text{LANNELONGUE, professeur.} \\ \text{MONOD, GILBERT, agrégés.} \end{array} \right.$

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

HENRI JOUVE

15, rue Racine, 15

1892

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. BROUARDEL
Professeurs	MM.
Anatomie.....	FARABEUF.
Physiologie.....	CH. RICHET.
Physique médicale.....	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale.....	A. GAUTIER.
Histoire naturelle médicale.....	BAILLON.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BOUCHARD.
Pathologie médicale.....	{ DIEULAFOY.
	{ DEBOVE
Pathologie chirurgicale.....	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique.....	CORNIL.
Histologie.....	MATHIAS DUVAL
Opérations et appareils.....	TILLAUX.
Pharmacologie.....	G. POUCHET.
Thérapeutique et matière médicale.....	HAYEM.
Hygiène.....	PROUST.
Médecine légale.....	BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	LABOULBENE
Pathologie comparée et expérimentale.....	{ STRAUS
	{ G. SEE.
Clinique médicale.....	{ POTAIN.
	{ JACCOUD.
	{ PETER.
	{ GRANCHER.
Clinique des maladies des enfants.....	BALL.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale.....	FOURNIER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	CHARCOT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	{ VERNEUIL.
	{ LE FORT.
Clinique chirurgicale.....	{ DUPLAY.
	{ LE DENTU.
Clinique des maladies des voies urinaires.....	GUYON.
Clinique ophthalmologique.....	PANAS.
Cliniques d'accouchements.....	{ TARNIER.
	{ PINARD

Professeurs honoraires : MM. SAPPEY, HARDY et PAJOT

Agrégés en exercice.

MM.	MM.	MM.	MM.
BALLET.	GILBERT.	NETTER.	ROBIN Albert
BAR.	GLEYS.	POIRIER, chef des	SCHWARTZ.
BLANCHARD.	HANOT.	travaux anatomiques	SEGOND.
BRISAUD.	HUTINEL.	POUCHET.	TUFFIER.
BRUN.	JALAGUIER.	QUENU.	VILLEJEAN.
CAMPENON.	KIRMISSON.	QUINQUAUD.	WEISS
CHANTEMESSE	LETULLE.	RETERER.	
CHAUFFARD.	MARIE.	REYNIER.	
DEJERINE.	MAYGRIER.	RIBEMONT-DESSAIGNES	
FAUCONNIER.	NELATON.	RICARD.	

Le secrétaire de la Faculté ; CH. PUPIN.

Par délibération en date du 9 déc. 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

MEIS ET AMICIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554026_0077

INTRODUCTION

Dans les recherches que nous avons entreprises, nous avons tenté de mettre en évidence les qualités thérapeutiques dont jouit le benzonaphtol et les nombreux services qu'il peut rendre dans la pratique de l'antisepsie médicale.

Chimiquement étudié par MM. Yvon et Berlioz, ses propriétés physiologiques et thérapeutiques ont été pour la première fois essayées par M. le docteur Gilbert. Quant à nous nous avons voulu apporter notre modeste contribution à l'étude de ce médicament et par des expériences faites au laboratoire de M. le professeur Hayem, nous avons contrôlé les variations de toxicité que subissent les urines sous l'influence du benzonaphtol.

Cliniquement nous l'avons donné à un certain nombre de malades dans le but de diminuer les fermentations intestinales et par là même arrêter la diarrhée.

Dans le chapitre I, après avoir passé en revue rapidement les progrès réalisés dans ces dernières années par l'antisepsie médicale, nous avons cité les principaux désinfectants dont on s'est servi. Nous nous sommes appuyés sur l'étude des naphtols qui intéressent plus particulièrement notre sujet.

Dans le chapitre II nous avons fait des emprunts aux travaux de MM. Yvon et Berlioz, pour exposer les propriétés chimiques et physiques du benzonaphtol.

Dans le chapitre III, après avoir fait connaître les résultats obtenus par M. le docteur Gilbert, au point de vue des propriétés physiologiques du benzonaphtol, nous avons décrit en détails les expériences que nous avons faites et les résultats auxquels nous sommes arrivés.

Le chapitre IV est consacré à l'étude des propriétés thérapeutiques et nous y avons placé les observations que nous a fournies la clinique.

Avant d'aborder l'exposé de nos recherches, nous tenons à faire savoir le peu de mérite qui nous est dû. C'est en effet rétablir la vérité que de dire que ce travail nous a été inspiré par M. le docteur Gilbert, professeur agrégé à la Faculté. C'est lui qui nous a guidé dans nos expériences, c'est dans son service du Bastion 36 qu'il a bien voulu faciliter nos observations, enfin c'est son extrême bienveillance qui toujours a aplani les moindres difficultés. Aussi qu'il nous soit permis en tête de cet ouvrage de le remercier publiquement des conseils qu'il a constamment daigné nous donner dans le cours de nos études médicales et qu'il reçoive ici le témoignage de notre entier dévouement et de notre profonde reconnaissance.

De précieux souvenirs nous sont restés de notre passage dans les hôpitaux et d'autres maîtres encore ont droit à notre reconnaissance.

Nous sommes heureux ici de pouvoir rendre hommage à l'enseignement de nos maîtres, MM. les docteurs Hanot et Troisier qui ont conduit nos premiers pas dans les hôpitaux et nous ont initié à l'examen clinique des malades. Que M. le docteur Terrillon, chirurgien de la Sal-

pêtrière, et dans le service duquel nous avons débuté dans l'étude de la chirurgie, reçoive l'expression de toute notre gratitude. Remercions nos maîtres qui ont bien voulu nous faire profiter de leurs leçons en qualité d'externe dans leurs services : MM. Péan, Hanot, Cadet de Gassicourt, Besnier, Brocq et Porak et qu'ils reçoivent l'assurance de notre respectueux attachement.

Enfin ce serait faire preuve d'ingratitude que de ne pas reconnaître aussi tout le bénéfice que nous avons retiré des leçons cliniques que nous ont prodiguées MM. les chirurgiens du bureau central dans le cours des deux années pendant lesquelles nous avons eu l'honneur de leur être attaché en qualité d'externe.

Nous avons gardé le meilleur souvenir des bienveillants conseils que M. le docteur Hartmann, chirurgien des hôpitaux, n'a cessé de nous donner pendant le cours de nos études et nous l'en remercierons profondément.

Nous n'avons pas oublié l'empressement avec lequel M. le docteur Surmont, professeur agrégé à la Faculté de Lille, a bien voulu nous mettre au courant du manuel opératoire dans les expériences que nous avons entreprises et nous saisissons l'occasion qui nous est offerte de l'en remercier publiquement.

Adressons en même temps tous nos remerciements à MM. Yvon et Berlioz, qui ont toujours tenu à notre disposition le médicament que nous avons étudié et dont la générosité a facilité nos recherches en nous permettant de les étendre.

Que M. le professeur Hayem daigne bien accepter l'assurance de notre vive gratitude pour avoir bien voulu nous ouvrir la porte de son laboratoire et en même temps accepter la présidence de notre thèse.

CHAPITRE I. — HISTORIQUE

DE L'ANTISEPSIE INTESTINALE ET DES NAPHTOLS EN GÉNÉRAL

En 1885, M. le professeur Bouchard, dans des leçons faites à la Faculté de médecine de Paris, mettait en lumière l'importance des grands processus pathogéniques. Ce nouveau champ d'expériences ouvert à la médecine moderne fut bientôt fécondé par le savant professeur lui-même et par ses élèves. Parmi les idées nouvelles qui prirent naissance à cette époque, l'une surtout fut étudiée plus particulièrement, nous voulons parler du rôle des auto-intoxications. La dénonciation de ce nouveau facteur dans la genèse des maladies imprima un nouvel élan à la thérapeutique et l'antisepsie qui alors semblait être le monopole de la chirurgie, entra définitivement dans le domaine de la médecine. Grâce à cette impulsion et aux nombreux travaux faits depuis cette époque, l'antisepsie intestinale en particulier parut de plus en plus indispensable et conquiert droit de vie dans la pratique médicale.

Ce fut en effet sur le tube digestif et surtout sur l'intestin que se portèrent tous les efforts des thérapeutistes.

Comment pouvait-il en être autrement ?

« L'homme, disait alors M. le professeur Bouchard (1)

1. Bouchard. *Leçons sur les auto-intoxications*, page 16.

« est constamment sous une menace d'empoisonnement,
« il travaille à chaque instant à sa propre destruction,
« il fait d'incessantes tentatives de suicide par auto-
« intoxication ».

Le tube digestif est en réalité la partie de l'organisme où l'on trouve le plus de microbes.

Les voies d'introduction de ces végétaux inférieurs sont nombreuses. Introduits par l'air, par les aliments et les boissons, il en vient encore des cavités qui sont en rapport avec les voies digestives, d'autres enfin habitent en permanence l'intestin. C'est dans le colon surtout qu'ils siègent de préférence.

Là en effet, le terrain est plus propre que partout ailleurs à leur pullulation.

Dans l'estomac ils peuvent être contrariés par la présence de l'acide chlorhydrique, dans l'intestin grêle c'est la bile qui joue un rôle protecteur pour les aliments; dans le gros intestin au contraire tout concourt au développement microbien; en dehors de la chaleur et de l'humidité on y trouve de la peptone très propre à la culture des microorganismes et enfin les résidus de la digestion particulièrement aptes à favoriser toutes les fermentations.

Dans un tel milieu les microbes ne tardent pas à donner naissance à des fermentations putrides qui rendent toxiques les matières fécales de la même façon que toute matière putréfiée.

La toxicité des matières fécales pour un autre animal fut démontrée par Stich, en 1853, et c'est au professeur

Bouchard (1) que l'on doit d'avoir prouvé en 1882 que la matière fécale est toxique pour l'animal lui-même.

Ce n'est pas là l'origine unique des poisons que l'on rencontre dans ces matières. D'autres substances en effet appartenant, comme la potasse, à la chimie inorganique sont introduites avec les aliments et arrivent dans l'intestin avec le résidu de la digestion.

En dehors des acides acétique, butyrique, valérique, de l'hydrogène sulfuré, de l'ammoniaque, etc., on y trouve encore la leucine, la tyrosine, l'indol, le phénol, le crésol, etc., les ptomaïnes étudiées par M. le professeur Gautier et enfin de nombreux alcaloïdes, produits des fermentations nées sous l'action microbienne.

La fonction principale de l'intestin étant l'absorption, l'homme ne tarderait pas à succomber sous l'action des nombreux poisons en permanence dans son tube digestif, s'il n'était pourvu de moyens de défense.

Ces organes protecteurs sont les émonctoires qui éliminent les poisons au fur et à mesure qu'ils prennent naissance. Le principal agent protecteur est le rein. M. Bouchard nous a appris que les poisons fabriqués dans l'intestin se retrouvaient dans les urines et que par conséquent le rein épurerait constamment la masse du sang. La recherche de la toxicité des urines de 24 heures chez un homme est la démonstration de l'utilité de ces émonctoires, car en 24 heures, (1) « chaque kilogramme de substance humaine excrète en moyenne de quoi tuer 461 grammes de matière vivante. »

1. Bouchard, *loc. cit.*, page 99,

1. Bouchard. *Thérapeutique des maladies infectieuses*, page 273.

De plus, les expériences de Feltz et Ritter en 1881, et celles de M. le professeur Bouchard, en 1882, nous ont démontré qu'on retrouve dans l'urine la même proportion de substances toxiques et d'alcaloïdes que dans l'intestin.

Le foie aussi aurait une action destructive sur certaines matières toxiques sur d'autres n'agirait qu'en diminuant leur toxicité. C'est ce qui résulte des travaux de Schiff, Heger, G. Roger. Ce rôle du foie a encore été étudié dernièrement à l'état pathologique par M. le docteur Surmont (1). D'autres organes viennent encore aider le foie et le rein dans leur rôle d'épuration, nous voulons parler de la peau et des poumons.

L'on comprend aisément l'importance de ces émonctoires et il est facile d'en déduire que le jour où ils seront insuffisants les poisons pénétreront dans l'organisme et y créeront l'auto-intoxication et tout son cortège symptomatique. C'est alors qu'il sera utile de rendre les poisons moins nombreux en introduisant dans le milieu intestinal des substances capables d'amoindrir ou de détruire l'action fermentescible des microbes ou ces microorganismes eux-mêmes.

Ces substances nous ont été révélées par la méthode expérimentale, Renault d'Alfort, Davaine, Miquel et bien d'autres recherchèrent d'abord la neutralisation du virus en dehors de l'organisme avant de l'utiliser en thérapeutique. « On doit admettre évidemment, dit M. le « professeur Hayem (2), que les agents désinfectants

1. Surmont. *Recherches sur la toxicité urinaire dans les maladies du foie.*

2. Hayem *Leçons de thérapeutique*, t. I, page 50.

« exercent sur les germes qui sont dans les tissus les
« mêmes effets qu'en dehors de l'organisme. »

Toutefois au milieu de l'intestin, il est difficile d'apprécier et de mesurer l'action germicide d'une substance avec autant d'exactitude qu'*in vitro*. Aussi en pratique la valeur des désinfectants a surtout été étudiée par la clinique. Bien que les variations de la toxicité urinaire puissent fournir un contrôle utile, néanmoins les difficultés surgirent nombreuses « à cause, dit M. le professeur
« Hayem (1), de l'impossibilité d'introduire dans le tube
« digestif des agents irritants ou dont l'absorption serait
« suivie d'accidents toxiques. On a dû chercher surtout
« des substances insolubles ou tout au moins assez peu
« solubles pour traverser le canal digestif sans être sensiblement absorbées. » A la tête des observateurs qui se lancèrent dans cette voie, on doit placer M. le professeur Bouchard. Après avoir expérimenté le charbon de peuplier finement pulvérisé chez les typhiques il employa l'iodoforme. Puis, après Vulpian, il préconisa l'usage du salicylate de bismuth dans la fièvre typhoïde. Expérimenté par M. le professeur Hayem, il donna de bons résultats car à son action antiseptique était jointe une propriété antipyrétique due à l'acide salicylique. M. Bouchard s'en servit aussi comme témoin de l'antisepsie. En effet, administré concurremment avec un autre antiseptique, les selles restaient noires tant que l'antisepsie n'était pas réalisée, parce qu'en présence de l'hydrogène sulfuré il se formait un sulfure de bismuth qui colorait

1. Hayem *loc. cit.* t. I, page 124.

en noir les matières fécales. Nous citerons en passant le sulfure noir de mercure à peu près abandonné aujourd'hui dans la pratique de l'antisepsie intestinale ainsi que le calomel et l'eau sulfo-carbonée.

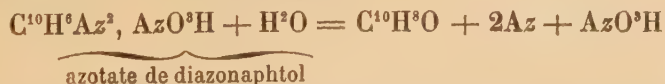
La naphthaline prévalut plus longtemps. Introduite dans la thérapeutique d'abord par Rossbach, puis en France par M. Bouchard, elle fut presque totalement délaissée parce qu'elle occasionnait du ténésme vésical, de la cystite, des éruptions très prurigineuses. Enfin M. Bouchard et M. Charrin ont par son emploi à haute dose déterminé chez le lapin la cataracte.

Depuis la découverte des naphhtols, la naphthaline a subi le même sort que les antiseptiques intestinaux déjà cités et n'est plus guère employé qu'en dermatologie.

*
* *

Les naphhtols ou phénols naphtyliques $C^{10}H^8O$ (1) sont des dérivés de la naphthaline, avec laquelle ils présentent les mêmes rapports que le phénol avec le benzol.

Le naphhtol fut signalé pour la première fois par Griess qui le recueillit en soumettant à l'action de l'eau bouillante l'azotate de diazonaphhtol.



Il fut plus tard repris par Miers qui montra que l'acide sulfurique donne avec la naphthaline deux acides sulfo-conjugués avec lesquels Schæffer obtint deux phénols naphthyliques désignés par les lettres α et β .

1. Dujardin-Beaumetz, *Dictionnaire de thérapeutique*, article *naphhtols*.

Le naphthol β est le plus répandu.

On l'obtient par la fusion avec la potasse des sulfonaphthalates β ou paranaphtalines sulfates. Dans le commerce il est sous la forme de fragments brun violet, cassants, de structure cristalline et d'odeur phéniquée. Soluble dans l'alcool, les huiles grasses, les corps gras, il est faiblement soluble dans l'eau, mais plus soluble dans un mélange par parties égales d'eau et d'alcool.

Pulvérisé et traité par une fois et demi son volume de chloroforme, on le purifie en séparant au bout de quelques heures par filtration le chloroforme du naphthol insoluble que l'on fond et que l'on maintient en fusion jusqu'à disparition complète de l'odeur du chloroforme. Alors il se présente sous forme de petites lames brillantes, presque incolores, fusibles à 122° et colorant le bois de sapin en vert rougeâtre.

C'est Kaposi qui en 1881 introduisit son usage en dermatologie et en particulier dans le traitement de la gale.

En France, Guérin reprit les expériences de Kaposi, mais eut moins de succès.

Son usage dans l'antisepsie médicale fut répandu en France par M. le professeur Bouchard.

Mais ici ouvrons une parenthèse.

Quand on veut faire choix d'un antiseptique pour le tube digestif, certaines conditions sont nécessaires.

Le médicament étant introduit dans un milieu où la fonction principale est l'absorption doit être avant tout insoluble. Nous savons en effet qu'un médicament ne s'absorbe qu'autant qu'il est soluble. Or de ce que nous

cherchons à détruire le microbe ou cellule végétale, il faut autant que possible éviter de nuire à la cellule animale.

Un médicament insoluble, et par là même soustrait à l'absorption, pourra seul être administré à doses suffisantes pour entraver toute fermentation sans amener de troubles appréciables dans l'économie.

Il faut aussi, par des recherches de laboratoire, déterminer sa valeur antiseptique, son degré de toxicité et la dose que l'on pourra employer en thérapeutique.

Sans vouloir entrer dans les détails techniques qui ont guidé les travaux de M. le professeur Bouchard nous dirons qu'on appelle équivalent antiseptique la quantité de la substance médicamenteuse qui dans un kilogramme de matière nutritive empêche le développement de tel microbe déterminé.

Ce chiffre varie donc naturellement avec les différentes espèces microbiennes.

L'équivalent toxique représente la quantité de substance nécessaire pour tuer un kilogramme d'animal.

La méthode de choix pour déterminer ce degré de toxicité est l'injection intra-veineuse. Quant à l'équivalent thérapeutique, c'est la quantité par kilogramme qui peut être injectée d'un coup dans la circulation de l'animal sans déterminer de phénomènes morbides. Il représente la dose à laquelle le médicament commence seulement à produire une action physiologique sans redouter de causer un empoisonnement.

1. Bouchard, *Thérapeutiques des maladies infectueuses*, page 209.

Donc, pour qu'un médicament puisse rendre des services, il faut nécessairement que le chiffre de l'équivalent antiseptique, soit moindre que celui de l'équivalent thérapeutique.

Tout cela évidemment est complexe et de nombreuses différences existent selon les variétés d'animaux et selon les divers milieux de culture que l'on a choisis comme base d'opérations expérimentales.

Le 24 octobre 1887 à la séance de l'Académie des sciences M. le professeur Bouchard faisait connaître les résultats des expériences entreprises avec le naphthol β et les conclusions qui établissaient sa supériorité comme antiseptique sur les autres substances.

« Ce qui lui vaut cette supériorité, disait-il, c'est sa « très faible solubilité ».

Le naphthol β n'est soluble dans l'eau qu'à la dose de 0,2 pour 1000. Dans l'eau contenant 1 d'alcool pour 1000 on peut en dissoudre jusqu'à 0,33 par litre. Sa solubilité augmente avec la teneur d'alcool pour 1000. C'est ainsi qu'à 50 d'alcool pour 1000 on en dissout 1 gramme et qu'à 200 d'alcool pour 1000, 2 grammes peuvent être dissouts.

Sa valeur antiseptique a été déterminée sur différentes cultures additionnées de naphthol par M. Bouchard qui s'exprime ainsi (1) :

« A la dose de 0 gr. 33 pour 1000 de substance nutritive liquide, comme les bouillons ordinaires, ou solidifiée par la gélatine ou par l'agar-agar, le naphthol

1. Bouchard, Compte rendu de l'Académie des sciences, 24 oct. 1887.

« empêche complètement le développement des micro-
« bes de la morve, de la mammnite de la brebis, du
« choléra des poules, du charbon bactérien, du mi-
« crocoque de la pneumonie et des deux organismes de
« la suppuration, le staphylococcus albus et le staphylo-
« coccus aureus. A la même dose il retarde beaucoup le
« développement du bacille de la fièvre typhoïde dont les
« cultures restent très pauvres et il entrave un peu la
« germination du bacille de la tuberculose. J'ajoute que
« l'urine agitée avec le naphthol en poudre, puis filtrée et
« exposée à l'air ne fermente pas ; que la matière fécale
« humaine qui amène une putréfaction très rapide des
« liquides de culture ne fait apparaître qu'un léger lou-
« che dans les bouillons additionnés de 0 gr. 40 de naph-
« tol par litre ; que les matières organiques en pleine
« putréfaction placées dans l'eau additionnée de 0 gr. 20
« de naphthol par litre cessent de se putréfier et perdent
« rapidement leur fétidité. »

A vrai dire il existe beaucoup d'autres substances plus antiseptiques que le naphthol β , mais il faut tenir compte de son degré de toxicité.

C'est ainsi qu'avec 0 gr. 40 de naphthol β , pour 1000 on excerce sur le bacille pyocyanogène (1), une action antiseptique égale à 0 gr. 025 de biiodure de mercure. pour 100. Mais d'un autre côté en donnant à un lapin 0,015 de biiodure on peut parfois l'empoisonner, tandis que pour

1. Bouchard, Compte rendu d'Académie, *loc. cit.* C'est ce bacille dont M. Bouchard s'est servi comme microbe d'épreuve dans toutes ses expériences pour déterminer les équivalents antiseptiques. Ce choix fut guidé par la plus grande résistance et par le maniement plus facile de ce bacille comparé aux microbes pathogènes.

arriver à ce résultat avec le naphtol il est besoin de donner à l'animal une dose supérieure à 3 gr. 80 par kilog d'animal. Si donc l'équivalent antiseptique du biiodure est vis-à-vis du bacille pyocyanogène 16 fois plus puissant que celui du naphtol β , d'un autre côté son équivalent toxique est de beaucoup moindre. A doses égales on pourra donc obtenir de meilleurs effets avec le naphtol qu'avec le biiodure et d'après M. Bouchard « la valeur thérapeutique
« du naphtol est de 14 à 15 fois plus grande que celle
« du biiodure. La dose de naphtol capable d'être toxique
« pour un homme de 65 kil. serait voisine de 250 gr. Or
« 2 gr. 50 de naphtol β suffisent pour réaliser l'antisepsie
« intestinale. »

Nous ne nous arrêterons pas aussi longuement sur le naphtol α , car il est beaucoup moins usité que son isomère en thérapeutique.

Toutefois nous dirons qu'il est plus antiseptique et moins toxique que le naphtol β . Il stérilise un kilogr. de bouillon à la dose de 1 gr. 35. En effet 0 gr. 12 de naphtol α correspond comme puissance antiseptique à 0 gr. 15 de naphtol β (1). Tandis que 0 gr. 08 de naphtol β par kilog d'animal suffisent pour amener la mort, il en faut pour obtenir les mêmes effets 0 gr. 13 du naphtol α .

L'acide oxynaphtoïque (Lübbert) fut aussi expérimenté par M. Bouchard, mais il ne tarda pas à tomber en désuétude, ainsi que différents antiseptiques sulfo-conjugés que nous ne ferons que mentionner.

Ce sont l' α naphtylsulfite de soude dont l'équivalent toxique est 4,6 et l'équivalent antiseptique 7,2 (2).

1. Bouchard Thérapeutique *loc cit.* page 228.

2. « « « page 325.

Le β naphtylsulfite de soude a pour équivalent toxique 0,47 et pour équivalent antiseptique 16.

Le monosulfonaphtol β a pour équivalent toxique 0,12 et pour équivalent antiseptique 30. Enfin l'acide bisulfonaphtol a pour équivalent toxique 7,03 et pour équivalent antiseptique 20.

De tous les composés du naphtol β , le bétol ou salinaphtol est certainement un de ceux qui rendirent le plus de services. Introduit dans la thérapeutique par Kobert (de Dorpat), il fut expérimenté surtout par M. le professeur Bouchard. Sa composition est analogue à celle du salol ; le radical phényl est ici remplacé par le radical naphtyl. On l'obtient par la réaction de l'acide salicylique en excès sur le naphtol β sous forme d'une poudre cristalline, insipide, insoluble dans l'eau et la glycérine.

Ses propriétés antiseptiques sont celles du naphtol β unies à celle de l'acide salicylique.

Il traverse l'estomac sans agir sur son contenu pour ne se dédoubler que dans l'intestin où le naphtol β est mis en liberté tandis que l'acide salicylique est éliminé par les urines : ce que l'on reconnaît aisément au moyen de la réaction violette donnée par le perchlorure de fer.

L'action antiseptique du bétol ne s'exerce donc que sur l'intestin, tandis que le naphtol β qui agit sur toute la longueur du tube digestif est un antiseptique gastro-intestinal.

On le donne à la dose de 1 ou 2 grammes par jour.

On lui a reproché d'amener par son acide salicylique une vive congestion des reins et de faire éclater des phénomènes d'intoxication même à petites doses.

CHAPITRE II

DU BENZONAPHTOL : SES PROPRIÉTÉS PHYSIQUES ET CHIMIQUES

Dans un travail intitulé « Sur les naphthols isomères et leurs dérivés benzoïques (1) ». Maikopar en 1869 décrit pour la première fois le benzoate de naphthol β ou benzonaphtol, sous le nom de β benzylnaphtol. Il obtint ce corps en chauffant le naphthol avec le chlorure de benzoyle et lui constitua la formule :



Maikopar n'indique pas les détails de la préparation, ni les moyens de purification, mais cette lacune a été comblée dernièrement par MM. Yvon et Berlioz qui ont repris et complété les recherches de cet auteur.

Pour préparer ce corps nous apprennent MM. Yvon et Berlioz on procède de la façon suivante :

« Dans un ballon en verre d'environ 2 litres de capacité
« et placé sur un bain de sable, on introduit 250 gr. de
« naphthol β pulvérisé et poids égal (ou mieux un peu
« supérieur, 270 gr.) de chlorure de benzoyle très pur (2).
« On chauffe lentement de façon à porter peu à peu la

1. *Journal Russ. chem. Ges.* 1869 pages 122.

2. Yvon et Berlioz, sur un nouvel antiseptique intestinal le benzoate de naphthol β ou benzonaphtol 1892.

« température à 125°, à ce moment la réaction s'établit
 « d'une façon régulière et on élève progressivement la tem-
 « pérature jusqu'à 170 degrés ; on la maintient à ce point
 « pendant une demi-heure. Cette première opération doit
 « être faite sous une hotte, afin d'éviter l'action irritante
 « des vapeurs de chlorure de benzoyle. Par refroidisse-
 « ment le liquide se prend en une masse très dure et
 « constituée par du benzoate de naphтол mélangé d'un
 « peu de naphтол.

« Pendant cette opération il se dégage des vapeurs d'a-
 « cide chlorhydrique ; la réaction est la suivante.



Chlorure de Naphтол β Acide Benzoyle Naphтол β
 benzoyle chlorhydrique

« Le meilleur procédé de purification consiste à con-
 « casser le produit brut et à le faire dissoudre dans l'al-
 « cool à 90 degrés bouillant que l'on doit employer en
 « quantité suffisante, environ huit à dix fois le poids des
 « deux composants. On filtre bouillant et par refroidisse-
 « ment le benzoate de naphтол cristallise. On introduit
 « la bouillie cristalline dans une allonge en verre et on
 « l'essore à la trompe. On lave ensuite avec de l'alcool
 « froid à 90 degrés, on essore de nouveau et on dessèche.
 « Le benzoate de naphтол ainsi obtenu n'est pas suffi-
 « samment pur ; il faut procéder à une nouvelle cris-
 « tallisation.

« Nous avons employé un autre mode de purification
 « qui malgré quelques critiques dont il est susceptible,
 « paraît être plus avantageux au point de vue industriel,
 « parce qu'il ne nécessite pas l'emploi de l'alcool. Dans
 « le procédé que nous venons d'indiquer, le naphтол

« non combiné reste en dissolution dans l'alcool et le
« benzoate de naphthol seul se dépose à l'état cristallisé.
« Au lieu d'obtenir ainsi la séparation, nous avons
« essayé d'enlever le naphthol en traitant le mélange par
« une solution alcaline très-étendue. A cet effet on le
« met à digérer avec un liquide renfermant 20 gr. de
« lessive de soude par litre d'eau ; après quinze minutes
« de contact on décante, on verse dans un allonge en
« verre et on essore à la trompe. On recommence l'opé-
« ration deux ou trois fois, si cela est nécessaire, jus-
« qu'à ce que le produit ainsi obtenu, bien desséché
« entre 90 et 100 degrés, ne donne plus la réaction du
« naphthol libre, c'est-à-dire la coloration bleue avec la
« potasse et le chloroforme.

« Dans ce dernier mode de purification, il faut avoir
« soin de ne pas chauffer au-dessus de 50 à 60 degrés,
« afin ne pas amener une décomposition partielle du
« produit.

« L'alcool qui a servi pour ces différentes manipula-
« tions retient en solution du naphthol et une certaine
« proportion d'éther benzonaphtholique ; il peut être em-
« ployé pour de nouvelles opérations, en prenant soin
« de le purifier par distillation ».

Le benzonaphthol ainsi purifié se présente sous la forme de petits cristaux blancs et quand la cristallisation se fait lentement il constitue des aiguilles longues et prismatiques.

Il a au contraire l'aspect d'une poudre cristalline blancheâtre quand il est amené à l'état pur au moyen de la lessive de soude. Sans saveur et sans odeur il est presque insoluble dans l'eau à la température ordinaire.

Difficilement soluble dans l'éther d'après Maikopar. il est très soluble dans l'alcool bouillant.

Sa solubilité dans l'alcool a été très bien étudiée par MM. Yvon et Berlioz (1) et la température s'élevant augmenterait encore cette grande solubilité : à 22 degrés 100 grammes d'alcool à 90 degrés en retiennent 388 milligrammes, et le même poids d'alcool bouillant en retient 13 gr. 625. Le chloroforme pourtant serait encore le meilleur dissolvant du benzonaphtol, car à 15 degrés, 100 grammes en dissolvent 29 gr. 292.

Pour Maikopar il entrerait en fusion à 107 degrés, pour MM. Yvon et Berlioz il faudrait élever la température à 110 degrés.

Chauffé avec une solution d'hydrate de potasse, d'après Maikopar, il se dédouble en acide benzoïque et en naphтолβ.

MM. Yvon et Berlioz nous apprennent aussi que le benzonaphtol ne donne pas les mêmes réactions que le naphтол et nous indiquent pour le reconnaître deux modes d'essai (2).

« 1° Une pastille de potasse caustique placée dans une
« solution chloroformique de benzonaphtol *bien sec* ne
« doit pas se colorer en bleu *après une simple ébullition*.
« Pour faire cette réaction il est indispensable d'employer
« du chloroforme ne contenant pas d'alcool. La coloration
« bleue doit être visible tout de suite ; car celle qui se
« produirait après un certain temps pourrait être due à
« une décomposition partielle du produit pendant la
« réaction.

1. Yvon et Berlioz, *loc. cit.*

2. Yvon et Berlioz, *loc. cit.*

« 2° On peut encore dissoudre le benzonaphtol dans
« quantité suffisante d'alcool à 90 degrés étendu d'un
« volume égal d'acide azotique et ajouter quelques gout-
« tes de nitrate acide de mercure ; s'il existe du naphtol
« libre, il se produit une coloration rouge-cerise très in-
« tense ».

CHAPITRE III

PROPRIÉTÉS PHYSIOLOGIQUES DU BENZONAPHTOL

Introduit dans le tube digestif le benzonaphtol traverse l'estomac sans subir aucune modification et ce n'est que dans l'intestin qu'il se dédouble en naphtol β et en acide benzoïque. L'acide benzoïque se transforme en partie dans l'économie en acide hippurique : ces deux acides se combinent avec les bases alcalines et s'éliminent sous cette forme par les urines.

Yvon et Berlioz firent sur eux-mêmes une expérience (1) qui leur permit de vérifier ce fait. Ils recherchèrent d'abord la quantité d'acide hippurique contenue dans leur urine à l'état normal, puis absorbèrent chaque jour une certaine quantité de benzonaphtol en prenant soin de modifier le moins possible leur régime ordinaire. Après un nouvel examen des urines, ils purent obtenir un résidu considérable constitué par de l'acide benzoïque et de l'acide hippurique. De plus, ils constatèrent que ce résidu était proportionnel à la quantité de benzonaphtol ingéré. Cette élimination de l'acide benzoïque par les urines ne serait donc pas douteuse et de plus elle se ferait très rapidement.

1. Yvon et Berlioz, *loc. cit.*

Il était utile aussi de savoir quelle était l'action du suc gastrique sur le benzonaphtol. A cet effet Yvon et Berlioz firent de nouvelles recherches.

Après avoir introduit 0 gr. 10 de benzonaphtol dans un tube contenant 5 centimètres cubes de suc gastrique pris chez un chien, ils le laissèrent ainsi en contact pendant plusieurs jours en prenant soin de l'agiter de temps en temps. Après avoir filtré ils purent retrouver 8 centigrammes de benzonaphtol dans le résidu. Or, si l'on tient compte de la déperdition due au lavage et aux manipulations, on voit que la différence de poids est insignifiante et on peut en conclure que le suc gastrique, par son acidité, n'a aucune action sur cette substance. La décomposition ne saurait donc avoir lieu dans l'estomac et cela amena MM. Yvon et Berlioz à conclure qu'elle se fait en présence de la réaction alcaline du suc intestinal. Il n'y aurait donc, d'après eux, à redouter aucun phénomène d'intolérance de la part de la muqueuse gastrique.

La clinique d'ailleurs viendra justifier ces faits, car, ainsi que nous le verrons plus loin, administré à la dose de 0,50 et répétée 6 ou 8 fois par jour pendant une ou plusieurs semaines, nous n'avons pas constaté de troubles digestifs imputables à l'action de ce médicament.

Des expériences que M. le docteur Gilbert fit au laboratoire de M. le professeur Hayem avec le concours de M. Dominici viennent encore nous prouver que le benzonaphtol, de même que le bétol, ne modifie en rien le chimisme stomacal.

« Dans l'estomac d'un chien pourvu d'une fistule gas-

« trique, disait M. le docteur Gilbert (1), le 6 mai 1892,
« à la Société médicale des hôpitaux, nous avons intro-
« duit 200 gr. de viande de bœuf et 200 gr. d'eau con-
« tenant en suspension 0,06 centig. de benzonaphtol. Le
« suc stomacal a été extrait successivement au bout
« d'un quart d'heure, d'une demi-heure et au bout
« d'une heure. Les mêmes recherches ont été faites
« dans les mêmes conditions avec de l'eau simple. »

Les chiffres obtenus ont été les suivants :

Expériences avec l'eau benzonaphtolée.

Extraction au bout d'un quart d'heure :

T. 0,157 ; C. 0,040 ; A. 0,125

F. 0,117 ; H. 0 α 3,1

Extraction au bout d'une demi-heure :

T. 0,299 ; C. 0,167 ; A. 0,226

F. 0,132 ; H. 0 α 1,3

Extraction au bout d'une heure :

T. 0,409 ; C. 0,278 ; A. 0,436

F. 0,131 ; H. 0 α 1,5

Expériences avec l'eau simple.

Extraction au bout d'un quart d'heure :

T. 0,182 ; C. 0,058 ; A. 0,075

F. 0,124 ; H. 0,015 ; α 1

Extraction au bout d'une demi-heure :

T. 0,292 ; C. 0,161 ; A. 0,209

F. 0,131 ; H. 0,007 ; α 1,2

Extraction au bout d'une heure :

T. 0,401 ; C. 0,285 ; A. 0,365

1. Gilbert, *Extrait des Bulletins et mémoires de la Société médicale des hôpitaux*, 6 mai 1892.

F. 0,116; H. 0 α 1,2

D'autres expériences furent faites par M. le Dr Gilbert (1) pour déterminer le degré de toxicité du benzo-naphtol.

Voici les résultats auxquels il est parvenu :

« Lorsque chez l'animal (le cobaye), on dépasse sensi-
« blement les doses utilisées chez l'homme en thérapeu-
« tique, pour atteindre celles de 15 à 20 centigrammes
« par kilogramme, on provoque une diurèse rapide et
« abondante due à l'acide benzoïque. Aux doses de 2 à
« 5 grammes par kilogramme, on observe avec une diu-
« rèse plus marquée et durable une notable diminution
« de poids et souvent une élévation de température qui
« a été, une fois, de plus d'un degré.

« A des doses encore plus fortes, les effets sont très
« variables selon les animaux; un cobaye pesant 450
« grammes, ayant reçu 2 gr. 55, soit 6 grammes par ki-
« logramme, succomba au bout de quarante-huit heures
« après avoir offert les symptômes suivants: diminution
« considérable de la température, qui tomba à 28 degrés
« une heure avant la mort; asthénie extrême, puis état
« semi-comateux; ralentissement respiratoire (19 mou-
« vements par minute); affaiblissement des battements
« du cœur; diminution de la sensibilité; perte de 125
« grammes de poids. Un autre cobaye pesant 670 gram-
« mes résista à la dose de 6 gr. 70, soit 10 grammes par
« kilogramme, après avoir perdu 225 grammes de son
« poids. Si l'on donne des doses successives, les effets

1. Gilbert, *Bull. de Soc. méd. hôp., loc. cit.*

« sont également variables. C'est ainsi que de deux co-
« bayes ayant reçu six jours de suite, l'un 3 grammes et
« l'autre 8 grammes par kilogramme, le premier, pesant
« 650 grammes, en perdit 235 et succomba le septième
« jour ; le second, du poids de 590 grammes, en perdit
« 195 le quatrième jour, et malgré la continuation de la
« dose de 8 grammes, loin de diminuer encore de son
« poids, gagna 35 grammes le sixième jour, résista et
« récupéra son poids primitif rapidement après la sup-
« pression du benzonaphtol. »

Ces expériences nous démontrent que l'on peut donner de hautes doses de benzonaphtol sans risquer d'occasionner des phénomènes toxiques.

Nous voyons aussi d'après les propriétés du benzonaphtol et d'après son siège de décomposition que son action antiseptique est plus limitée que celle du naphtol ϵ . En effet, les propriétés antiseptiques du benzonaphtol sont en partie les mêmes que celles du naphtol ϵ dont nous avons parlé plus haut, mais il n'agit qu'après son dédoublement dans l'intestin.

« Le naphtol ϵ , dit M. le docteur Gilbert, (1) n'est pas
« un puissant antiseptique en raison de sa faible solubi-
« lité, toutefois un bouillon, même très nutritif, qui en
« est saturé ne permet pas la culture du bacille d'Esche-
« rich, aussi peut-on admettre qu'après ingestion il réa-
« lise dans une certaine mesure l'antisepsie de la tota-
« lité du tube gastro-intestinal.

« A peu près complètement insoluble dans l'eau, le

A. Gilbert, *loc. cit.*

« benzonaphtol permet sans difficulté la pousse du
« bacille d'Eschrich dans un bouillon ordinaire. Egale-
« ment insoluble dans le suc gastrique, il ne saurait par
« suite empêcher la vie et la multiplication des microbes
« dans l'estomac, mais ne commence à exercer son ac-
« tion antiseptique que dans l'intestin après son dédou-
« blement.

« En d'autres termes, le naphthol est un *antiseptique*
« *gastro-intestinal* et le benzonaphtol un *antiseptique*
« *intestinal* » .

.
..

Sur les bienveillants conseils de M. le docteur Gilbert, et guidé par lui, nous avons fait dans le laboratoire de thérapeutique de la Faculté un certain nombre d'expériences qui nous ont montré l'action antiseptique du benzonaphtol sur le contenu intestinal.

Nous basant sur les travaux de M. le professeur Bouchard qui ont établi en principe que la toxicité urinaire subissait parallèlement les mêmes variations que la toxicité du contenu intestinal, nous avons recherché sur nous-mêmes les variations que subit cette toxicité après l'ingestion du benzonaphtol.

Il eût été intéressant d'aller plus avant dans nos recherches et de nous enquérir des modifications chimiques et bactériologiques du contenu intestinal sous l'influence du médicament, mais nous n'avons pu pousser nos études sur ce point aussi loin que nous l'aurions désiré.

Pour le manuel opératoire auquel nous avons été ini-

tié par M. le docteur Surmont, professeur agrégé à la Faculté de Lille, nous avons toujours suivi la méthode indiquée par M. le professeur Bouchard.

Pour déterminer la toxicité urinaire, il est besoin de certaines connaissances.

M. Bouchard a créé une unité de toxicité : c'est l'urotoxie. Elle représente la quantité de poison capable de tuer 1 kilogramme d'animal. Le coefficient urotoxique représente la quantité d'urotoxies fabriquées en 24 heures par un kilogramme d'individu. Pour obtenir le coefficient urotoxique il faut connaître le poids de l'individu dont les urines servent de sujet d'expérience, la quantité d'urine émise dans les 24 heures, le poids de l'animal mis en expérience, enfin la quantité d'urine qu'il a fallu employer pour tuer un kilogramme d'animal c'est-à-dire l'urotoxie. A l'état normal, le coefficient urotoxique est 0,464. Selon les préceptes de M. le docteur Bouchard, nous avons choisi le lapin comme animal d'expérience. Chaque fois, après l'avoir pesé, nous ne l'avons fixé sur la planchette qu'au moment même d'être mis en expérience, afin d'éviter le refroidissement qu'aurait pu occasionner une immobilisation prolongée.

Après avoir filtré l'urine avec soin, nous l'avons injectée dans la veine auriculaire postérieure. Cette urine était à la température du laboratoire et la vitesse de l'injection constante correspondait à un centimètre cube toutes les dix secondes.

Nous avons, au cours de chaque expérience, noté les phénomènes observés et sitôt après la mort, comme au début de l'injection, nous avons pris la température rec-

tale de l'animal et constaté les battements du cœur en ouvrant immédiatement le thorax, afin de nous assurer que l'animal mourait bien par arrêt de la respiration.

Disons aussi que, chaque jour, nous avons mis 0,25 de naphthol dans le bocal où nous recueillions les urines de 24 heures afin d'en retarder la putréfaction.

Chaque jour ce bocal était nettoyé à l'eau chaude et il était constamment fermé avec un bouchon en liège.

De plus nous recueillions les urines de midi à midi afin que, faisant nos expériences dans l'après-midi, le liquide eut moins le temps de s'altérer.

Nous avons toujours expérimenté sur le mélange des urines de 24 heures.

Enfin, pendant toute la période qu'ont duré ces expériences, nous avons toujours fait en sorte de ne modifier en rien notre genre de vie et notre régime alimentaire.

A l'époque où nous faisons ces expériences, notre poids était de 8200 gr.

Le 3 février, nous faisons une première expérience pour déterminer notre coefficient urotoxique à l'état normal.

EXPÉRIENCE I

La quantité d'urine émise dans les 24 heures est de 1300. Acide, de couleur jaune normale, sa densité est de 1024.

On l'injecte avec la vitesse normale (1 cent. cube toutes les dix secondes) à un lapin de 2215 gr. Au début de l'expérience, la température du lapin est de 39°3.

L'animal meurt au 145° cent. cube. La température est alors de 36°6.

L'animal a été tué par l'injection de $\frac{145 \times 1000}{2215} = 65,46$ d'urine par kilogramme d'animal.

Le coefficient urotoxique est de 0,242.

Pendant le cours de l'expérience le lapin n'a pas uriné. Au 95° cent.

cube sont apparues les premières convulsions siégeant de préférence aux membres antérieurs. La pupille se rétrécit progressivement, et le réflexe cornéen persiste.

La respiration qui s'était un peu accélérée se ralentit.

Au 110° cent. cube, nouvelles convulsions.

Au 143° cent. cube, dernières convulsions, cette fois généralisées, Cris, exophthalmie, myosis, abolition du réflexe cornéen, défécation et miction abondante.

La mort a lieu par arrêt de la respiration. Le cœur continue à battre après l'ouverture du thorax.

Le 5 février nous faisons une deuxième expérience, toujours pour rechercher notre coefficient urotoxique à l'état normal.

EXPÉRIENCE II

Nous avons recueilli dans les 24 heures 1250 gr. d'urine acide, de couleur normale, et dont la densité est de 1023.

Nous l'injectons à la vitesse ordinaire à un lapin du poids de 1850.

La température de l'animal au début de l'expérience est de 39°2.

Le lapin n'urine pas pendant le cours de l'injection. A 80 cent. cubes, la respiration s'accélère un peu.

A 110 cent. cubes, premières convulsions des membres antérieurs. Ralentissement des mouvements respiratoires. Tremblements fibrillaires des poils de la nuque. Rétrécissement de la pupille.

A 125 cent. cubes, convulsions généralisées.

A 140 cent. cubes, nouvelles convulsions plus violentes. Myosis. Exophthalmie, abolition du réflexe cornéen. Cris. La température est 35°4.

La mort survient par arrêt de la respiration, le cœur continuant à battre.

Le lapin a été tué par l'injection de $\frac{140 \times 1000}{1850} = 75,67$ d'urine par kilogramme d'animal.

Le coefficient urotoxique est de 0,201.

Le 6 février nous commençons à prendre du benzonaphtol. A 8 heures du matin, nous prenons un premier cachet de 0 gr. 50 et nous continuons toutes les deux heures par l'absorption d'un cachet jusqu'à 8 heures du

soir; ce qui fait que nous avons pris dans la journée, sept cachets de 0 gr. 50 chaque, soit 3 gr. 50 du médicament.

Nous n'observons rien de particulier.

EXPÉRIENCE III

Le 7 février, nous avons recueilli dans les 24 heures 1250 gr. d'urine. Acide et de couleur normale, sa densité est 1030.

Nous l'injectons selon la méthode adoptée à un lapin pesant 1840 gr.

La température de l'animal au début de l'expérience est de 38°9.

A 40 cent. cubes, le lapin urine abondamment.

A 60 cent. cubes, nouvelle miction. La respiration est un peu plus rapide. Le champ pupillaire se rétrécit.

A 135 cent. cubes, premières convulsions non généralisées. Tremblements fibrillaires des poils de la nuque.

A 150 cent. cubes, convulsions généralisées. Ralentissement progressif de la respiration.

A 185 cent. cubes, convulsions très violentes. Miction et défécation abondantes. Exophtalmie. Myosis. Abolition du réflexe cornéen. Opisthotonos.

La température est alors de 35°6.

Mort par arrêt de la respiration. A l'ouverture du thorax le cœur semble arrêté, mais peu après il est agité de mouvements désordonnés.

Le lapin a donc été tué par l'injection de $\frac{185 \times 1000}{1840} = 100,54$ par kilogramme d'animal.

Le coefficient urotoxique est de 0,151.

Le 8 février nous continuons à prendre sept cachets de 0 gr. 50 chaque par jour. Aucun trouble du côté de l'estomac. L'appétit est conservé. La quantité d'urine émise dans les 24 heures est de 1350. Une selle normale.

EXPÉRIENCE IV

Le 9 février, l'état général ne subissant aucune nouvelle modification, nous recueillons 1450 gr. d'urine émise dans les 24 heures. Cette urine acide est plus claire et sa densité est 1023.

Nous l'injectons comme d'habitude à un lapin pesant 1670 gr.

La température de l'animal au début de l'injection est 39°9.

A 25 cent. cubes. La pupille commence à se rétrécir.

A 30 cent. cubes. Miction abondante.

A 110 cent. cubes. Premiers tremblements fibrillaires des poils de la nuque. La respiration devient plus pénible.

A 160 cent. cubes. Les membres antérieurs sont pris de convulsions. Le myosis commence.

A 175 cent. cubes. Les convulsions se généralisent, mais sont légères.

A 200 cent. cubes. Convulsions cloniques intenses. Opisthotonos. Renversément des globes oculaires. Exophthalmie. Des tremblements fibrillaires très accentués courent le long de l'échine et des cuisses. Le réflexe cornéen persiste encore après ces convulsions.

A 210 cent. cubes. Mort au milieu de nouvelles convulsions analogues aux précédentes. Miction et défécation abondante.

La température est alors de 38°4.

Le cœur bat encore à l'ouverture du thorax. La mort a donc bien lieu par arrêt de la respiration.

Le lapin a été tué par l'injection de $\frac{210 \times 1000}{1670} = 125,74$ d'urine par kilogr. d'animal.

Le coefficient urotoxique est de 0,140.

Le 10 février nous n'avons encore constaté aucun trouble digestif ou autre. Bon appétit et digestion excellente. Une selle normale.

La quantité d'urine émise dans les 24 heures est de 1500 gr. Nous augmentons la dose de benzonaphtol et nous la portons à huit cachets par jour; soit 4 gr.

Le 11 février. Etat général très bon. Toutefois nous constatons un léger degré de constipation.

EXPÉRIENCE V

La quantité d'urine recueillie le 11 février est de 1500 gr. Couleur et acidité normales. Sa densité est 1023.

L'injection est faite selon les procédés ordinaires à un lapin du poids de 1860 gr.

La température au début de l'injection est de 39°3.

A 15 cent. cubes. Le lapin urine.

A 28 cent. cubes. Nouvelle miction moins abondante.

A 115 cent. cubes. Sommeil profond. Respiration régulière et tranquille.

A 150 cent. cubes. Le sommeil persiste, mais il est plus agité. Des tremblements fibrillaires se remarquent sur la nuque et les mouvements de la respiration sont plus pénibles.

A 175 cent. cubes. Secousses de la colonne vertébrale et des membres antérieurs.

A 230 cent. cubes. Premières convulsions généralisées. L'animal ne semble pas se réveiller. Ralentissement de la respiration. Myosis.

A 265 cent. cubes. Convulsions cloniques très violentes. Opisthotonos. Exophthalmie. Disparition du réflexe cornéen. Mort par arrêt de la respiration.

La température rectale est alors de 35°3.

Le lapin a été tué par l'injection de $\frac{265 \times 1000}{1860} = 142,47$ d'urine par kilogr. d'animal.

Le coefficient urotoxique est 0,128.

Le 12 février. Excellent état. Une selle normale. Nous augmentons encore la dose de benzonaphtol que nous portons à neuf cachets par jour, soit 4 gr. 50. Pas le moindre trouble gastrique. La quantité d'urine émise a diminué et n'est plus que de 1460 gr.

Le 13 février. Après avoir passé une bonne nuit, le réveil est occasionné à 6 heures du matin par des tiraillements d'estomac, des nausées, sans toutefois être suivies de vomissements. Quelques coliques se manifestent, mais sans diarrhée. Enfin nous éprouvons surtout une très grande fatigue, accompagnée de douleurs lombaires, céphalalgie et courbature. Pas de fièvre.

Les troubles gastriques ont disparu vers midi, mais l'appétit est très médiocre. La langue est un peu blanchâtre. La céphalalgie a diminué; seules la courbature et une grande fatigue persistent toute la journée.

Aucune selle dans les 24 heures et miction moins abondante; la quantité d'urine des 24 heures ne s'éle-

vait qu'à 1300 gr. L'examen macroscopique de cette urine n'offre rien de particulier, si ce n'est sa couleur qui est plus foncée.

Au dîner, le soir, l'état général est meilleur et l'appétit est revenu,

Le traitement au benzonaphtol n'a pas été interrompu.

EXPÉRIENCE VI

Le 13 février, nous faisons une expérience avec les 1300 grammes d'urine recueillis selon notre habitude (du 12 février à midi à la même heure le 13 février).

Cette urine, plus foncée et plus acide qu'à l'ordinaire, offre comme densité 1031.

Nous l'injectons, selon notre coutume, à un lapin pesant 2020 gr.

La température rectale au début de l'expérience est 39°4.

Après une injection intra-veineuse de 130 cent. cubes, l'animal commence à s'agiter et bave abondamment.

A 90 cent. cubes. Premières convulsions généralisées.

A 105 cent. cubes. Très fortes convulsions avec myosis et exophthalmie. Persistance du réflexe cornéen.

A partir de ce moment les convulsions cloniques se succèdent presque sans interruption jusqu'à la mort de l'animal, qui arrive à 130 cent. cubes.

A ce moment miction et défécation très fétide.

Mort par arrêt de la respiration.

A l'ouverture du thorax on voit le cœur battre d'une façon désordonnée et quelques secousses faibles se produire encore dans les muscles de la tête et des membres antérieurs.

La température est alors de 36°6.

Le lapin a été tué par l'injection de $\frac{130 \times 1000}{2020} = 64,35$ d'urine par kilogramme d'animal.

Le coefficient urotoxique est 0,246.

Le 14 février. Sans avoir pris la moindre médication, sans avoir changé notre régime, si ce n'est dans la quantité de l'alimentation et après avoir continué la prise de nos cachets, nous nous réveillons après une bonne nuit

sans éprouver le moindre malaise. La céphalalgie et la courbature ont totalement disparu. Aucun trouble dyspeptique et réapparition de l'appétit.

Nous portons la dose de benzonaphtol à dix cachets soit 5 grammes par jour.

Une selle normale.

La quantité d'urine émise dans le 24 heures est de 1300 gr. Cette urine est encore plus foncée qu'à l'ordinaire.

Le 15 février. Continuation du régime.

Rien de particulier ne se produit. L'urine ne se modifie pas dans ses caractères macroscopiques et diminue encore de quantité, nous n'avons recueilli que 1275 gr. en 24 heures.

EXPÉRIENCE VII

Le 16 février nous n'observons plus rien d'anormal. La quantité d'urine conservée dans les 24 heures s'élève à 1300 gr. Sa couleur et son acidité sont normales. Sa densité est 1027.

Nous l'injectons à un lapin pesant 2900 grammes.

La température de l'animal est de 39°8 au début de l'expérience.

A 40 cent. cubes. Léger rétrécissement de la pupille et apparition de quelques tremblements fibrillaires des poils de la nuque.

A 70 cent. cubes. La respiration devient pénible.

A 90 cent cubes. Ralentissement des mouvements respiratoires.

A 150 cent. cubes. Cris, quelques mouvements convulsifs.

A 190 cent. cubes. Miction. Premières convulsions généralisées. Respiration très anxieuse. Abolition presque totale du réflexe cornéen.

A 220. Convulsions cloniques. Myosis. Exophthalmie. Opisthotonos. Mort par arrêt de la respiration contrôlée par l'ouverture immédiate de la cavité thoracique.

La température rectale est à ce moment de 36°9.

Le lapin a été tué par l'injection de $\frac{220 \times 1000}{2900} = 75,86$ d'urine par kilogramme d'animal.

Le coefficient urotoxique est 0,208.

Le 17 février. Nous continuons à prendre dix cachets par jour, soit 5 gr., aucun trouble dyspeptique. Très bon état général. Une selle normale. Quantité d'urine des 24 h. 1550 gr.

EXPÉRIENCE VIII

Le 18 février, même état et même régime. La quantité d'urine émise dans les 24 heures s'élève jusqu'à 1600 grammes. Sa couleur est plus claire et son acidité plus légère. Sa densité est 1021.

Nous l'injectons, selon les procédés adoptés, à un lapin pesant 1880 grammes.

La température rectale est au début de l'injection de 38°2.

A 55 cent. cubes. La respiration commence à se ralentir.

A 85 cent. cubes. Premières convulsions des membres antérieurs.

A 120 cent. cubes. Convulsions généralisées, mais peu intenses, accompagnées toutefois de myosis, d'exophtalmie et d'abolition du réflexe cornéen.

A 140 cent. cubes. Des mouvements convulsifs légers apparaissent et se succèdent à peu d'intervalle jusqu'à la mort qui a lieu à 195 cent. cubes. Elle se produit sans convulsions cloniques, par l'arrêt de la respiration qui seule indique que l'animal est mort. La pupille est punctiforme, mais sans exorbitisme ni le moindre tremblement fibrillaire.

La température est alors de 37°2.

Le lapin a été tué par l'injection de $\frac{195 \times 1000}{1880} = 103,72$ d'urine par kilogramme d'animal.

Le coefficient urotoxique est 0,188.

Le 19 février. Bon état général. Une selle.

La quantité d'urine des 24 heures est de 1450 grammes. Nous prenons toujours 5 grammes de benzonaptol par jour.

EXPÉRIENCE IX

Le 20 février. Même état et même régime.

Nous avons recueilli dans les 24 heures 1500 grammes d'urine. Couleur et acidité normales. Sa densité est 1020.

Nous l'injectons à un lapin pesant 1580 grammes.

La température rectale est au début de l'expérience de 39°2.

A 90 cent. cubes. Miction abondante.

A 120 cent. cubes. Nouvelle émission d'urine.

A 180 cent. cubes. Quelques secousses convulsives dans les membres antérieurs. Dyspnée.

A 220 cent. cubes. Grandes convulsions généralisées. Pupille punctiforme. Exorbitisme. Abolition des réflexes cornéens et palpébraux.

Mort par arrêt de la respiration. Le cœur bat encore à l'ouverture du thorax.

Le lapin a été tué par l'injection de $\frac{210 \times 1000}{1580} = 132,91$ d'urine par kilogr. d'animal.

Le coefficient urotoxique est donc 0,137.

Si nous rapprochons les chiffres obtenus et si nous les présentons réunis dans un même tableau, nous verrons mieux ce que nous ont appris nos expériences. Sous la dénomination de toxicité urinaire, nous avons désigné par la lettre A le nombre de centimètres cubes d'urines nécessaires pour tuer un kilogramme d'animal et sous la lettre B nous avons inscrits les coefficients urotoxiques.

N° d'ordre des Expériences	Dates	Quantité d'urine des 24 heures	Toxicité urinaire		OBSERVATIONS
			A	B	
Exp. I	3 fév. 1892	1300 gr.	65,46	0,242	Avant l'adminis. du benzonaptol.
» II	5 fév. 1892	1250 gr.	75,67	0,201	Avant l'adminis. du benzonaptol.
» III	7 fév. 1892	1250 gr.	100,54	0,151	Le 6 fév. on a pris 3 g. 50 de benzo.
» IV	9 fév. 1892	1450 gr.	125,74	0,140	Le 7 fév. on a pris 3 g. 50 de benzo.
» V	11 fév. 1892	1500 gr.	142,47	0,128	Le 8 et 9 fév. on a pris 3 g. 50 de benzo.
» VI	13 fév. 1892	1300 gr.	64,35	0,246	Le 10 et 11 fév. on a pris 4 g. de benzo.
» VII	16 fév. 1892	1300 gr.	75,86	0,208	Le 12 et 13 fév. on a pris 4 gr. 50 de benzonaptol.
» VIII	18 fév. 1892	1600 gr.	103,72	0,188	Le 14, 15 et 16 fév. on a pris 5 gr. de benzonaptol.
» IX	20 fév. 1892	1500 gr.	132,91	0,137	Le 17 et 18 fév. on a pris 5 g. de benzo.
					Le 19 et 20 fév. on a pris 5 g. de benzo.

D'après les expériences I et II faites avant l'administration du benzonaphtol nous avons obtenu les coefficients urotoxiques de 0,242 et 0,201 chiffres dont la moyenne est 0,221. Après l'ingestion de 3 gr. 50 de benzonaphtol pendant 2 jours nous voyons immédiatement le coefficient urotoxique baisser.

La toxicité urinaire va en diminuant d'après les expériences IV et V et cette diminution est parallèle à l'augmentation des doses du benzonaphtol.

Le 13 février qui correspond à l'expérience VI, nous avons éprouvé un malaise qui s'est immédiatement traduit par une recrudescence de la toxicité urinaire malgré la persistance du traitement. Notre coefficient ce jour là a dépassé le chiffre de notre moyenne à l'état normal.

Dès le 15 février, c'est-à-dire dès la VII^e expérience, la toxicité urinaire diminue sous l'influence de 5 gr. de benzonaphtol par jour. Dans l'expérience VIII, le coefficient uratoxique baisse encore et enfin, dans l'expérience IX et dernière nous obtenons le coefficient 0,137 bien inférieur par conséquent à la toxicité normale de notre urine que nous savons avoir pour coefficient 0,221.

Nous ne croyons pas que l'on doive accuser le benzonaphtol du malaise passager que nous avons éprouvé le 13 février et pour plusieurs raisons.

D'abord, sans interrompre le traitement et malgré même l'augmentation des doses quotidiennes, nous n'avons pas vu les troubles gastriques persister. De plus nous avons recommencé ces expériences sur une autre personne et jamais chez elle, ainsi que nous le verrons plus loin, nous n'avons constaté le moindre phénomène

dyspeptique. Enfin la clinique nous prouvera ultérieurement que ce médicament est toujours bien supporté.

•
• •

Le 3 mars nous entreprenons sur la nommée M. D., une nouvelle série d'expériences analogues à celles que nous avons pratiquées sur nous-mêmes.

Agée de 36 ans, M. D. jouit d'une assez bonne santé. Nous ne relevons dans ses antécédents aucune maladie grave. Elle nous dit seulement qu'elle a quelquefois des malaises qui se traduisent chez elles par des maux d'estomac, des nausées, du ballonnement après les repas et des douleurs abdominales. Ces troubles passagers ne l'ont jamais obligée à garder le lit.

Son poids à cette époque était de 6300 grammes.

Les 3 premières expériences ont été faites dans le but de rechercher le coefficient urotoxique à l'état normal et avant l'administration du benzonaphtol.

EXPÉRIENCE I

Le 3 mars nous recueillons dans les 24 heures 1200 gr. d'une urine claire et légèrement acide dont la densité est 1017.

Selon le mode opératoire que nous avons indiqué précédemment nous injectons à un lapin pesant 1820 gr.

La température de l'animal au début de l'expérience est de 37°8.

A 35 cent. cubes. Le lapin urine abondamment.

A 50 cent. cubes. Dyspnée. Apparition de quelques convulsions localisées aux membres antérieurs.

A 65 cent. cubes. Les convulsions se généralisent.

A 75 cent. cubes. Convulsions cloniques. Exorbitisme, myosis et abolition du réflexe cornéen.

A 115 cent. cubes. Nouvelles secousses convulsives très intenses.

Enfin, à 125 cent. cubes, le lapin meurt par arrêt de la respiration

sans avoir eu de nouvelles convulsions. Le cœur bat encore à l'ouverture du thorax.

La température rectale est alors de 36°4.

Le lapin a été tué par l'injection de $\frac{125 \times 1000}{1820} = 68,68$ d'urine par kilogramme d'animal.

Le coefficient urotoxique est 0,277.

EXPÉRIENCE II

Le 4 mars, la quantité d'urine émise dans les 24 heures est de 1150 grammes. Cette urine, de couleur claire et acide, a une densité de 1021

Nous opérons sur un lapin du poids de 2200 grammes.

La température au début de l'injection est de 38°9.

A 20 cent. cubes. Le lapin urine. La pupille subit déjà un certain degré de rétrécissement.

A 45 cent. cubes. Quelques secousses apparaissent dans les membres antérieurs.

A 95 cent. cubes. Sommeil profond. Respiration calme.

A 165 cent. cubes. De grandes convulsions généralisées surviennent subitement, se prolongent quelques instants avec tous les phénomènes habituels et se terminent par la mort.

Le cœur bat à l'ouverture du thorax. La mort a donc bien lieu par arrêt de la respiration.

La température rectale est alors de 36°7.

Le lapin a été tué par l'injection de $\frac{165 \times 1000}{2200} = 75,00$ d'urine par kilogramme d'animal.

Le coefficient urotoxique est 0,242.

EXPÉRIENCE III

Le 5 mars, la quantité d'urine des 24 heures est de 1200 grammes. Toujours claire et acide, sa densité est de 1021.

Le lapin choisi comme sujet d'expériences pèse 1950 grammes.

La température au début de l'injection est 39°4.

A 50 cent. cubes. La pupille se rétrécit et la dyspnée commence.

A 75 cent. cubes. Myosis. Ralentissement de la respiration qui devient plus ample. Des tremblements fibrillaires courent le long de l'échine.

A 120 cent. cubes. Abolition du réflexe cornéen. Convulsions cloniques. La respiration se ralentit.

A 135 cent. cubes. La mort survient progressivement par arrêt de la respiration sans nouvelles convulsions.

Le cœur bat à l'ouverture de la cage thoracique.

La température est alors de 37°4.

Le lapin a été tué par l'injection de $\frac{135 \times 1000}{4950} = 69,23$ d'urine par kilogramme d'animal.

Le coefficient urotoxique est 0,275.

Le 7 mars, nous commençons l'administration du benzonaphtol que nous donnons par cachet de 0 gr. 50 toutes les deux heures à partir de huit heures du matin. Nous faisons prendre dès le premier jour, 4 grammes soit 8 cachets dans les 24 heures.

Le 8 mars, bon état général, pas le moindre trouble physiologique n'est constaté. Une selle normale. Nous recueillons comme toujours l'urine de midi à midi.

EXPÉRIENCE IV

Le 8 mars, à midi, la totalité du benzonaphtol absorbé est donc de 5 gr. 50. Nous avons recueilli 1250 grammes d'une urine de couleur normale, acide, et dont la densité est 1623.

Nous l'injectons avec toutes les précautions voulues à un lapin pesant 2250 grammes et dont la température est au début de 39°2.

A 17 cent. cubes. Miction très abondante.

A 50 cent. cubes. Dyspnée intense. L'animal est très agité et secoué fréquemment par des convulsions localisées aux membres antérieurs. La pupille se rétrécit.

A 80 cent. cubes. Myosis. Abolition du réflexe cornéen et apparition des convulsions cloniques.

L'animal tombe dans le coma. La respiration va en se ralentissant et l'animal meurt à 97 cent. cubes sans nouvelles convulsions.

Le cœur bat à l'ouverture du thorax.

La température est alors de 36°4.

Le lapin a été tué par l'injection de $\frac{97 \times 1000}{2250} = 43,11$ d'urine par kilogramme d'animal.

Le coefficient urotoxique est 0,460.

Le 9 mars, nous interrogeons avec le plus grand soin la personne en traitement. Nous l'examinons minutieuse-

ment et nous ne pouvons trouver le moindre phénomène morbide. L'appétit est le même. Les digestions se sont bien effectuées. Une selle normale. Le niveau de l'urine émise dans les 24 heures monte dans le bocal gradué au chiffre de 1200 grammes.

EXPÉRIENCE V

Le 10 mars. Même état.

Nous recueillons seulement 1100 grammes d'urine de couleur normale, de réaction acide. Sa densité est 1026.

Le lapin mis en expérience pèse 1600 grammes et sa température au début de l'injection est de 39°7.

A 30 cent. cubes. Les mouvements respiratoires sont plus amples et un peu accélérés. La pupille se rétrécit déjà.

A 45 cent. cubes. Dyspnée intense. Premières secousses convulsives. L'animal est très agité.

A 50 cent. cubes. Grandes convulsions cloniques. Cris. Exorbitisme. Myosis.

Ces convulsions se succèdent presque sans interruption jusqu'à la mort de l'animal, qui a lieu par arrêt de la respiration à 67 cent. cubes.

Le cœur bat encore à l'ouverture du thorax.

La température rectale est 37°8.

Le lapin a été tué par l'injection de $\frac{67 \times 1000}{1600} = 41,87$ d'urine par kilogramme d'animal.

Le coefficient urotoxique est 0,417.

Le 11 mars, l'examen médical ne nous relève rien d'anormal. Pas de selle. Nous portons la dose de benzonaph-tol à dix cachets dans les 24 heures soit 5 grammes du médicament. La quantité d'urine des 24 heures est de 1350.

EXPÉRIENCE VI

Le 12 mars. Même état. Deux selles sans caractère particulier. La

quantité d'urine émise ne s'élève qu'à 1250 grammes. De réaction acide, Sa couleur est normale et sa densité est 1024.

Nous l'injectons dans la veine marginale postérieure de l'oreille d'un lapin pesant 1640 grammes.

Le thermomètre introduit dans le rectum au début de l'expérience marque 38°9.

A 25 cent. cubes. Miction copieuse.

A 40 cent. cubes. Sommeil profond. L'animal est très calme. Cet état dure jusqu'à 150 cent. cubes, moment où apparaissent quelques convulsions de faible intensité.

A 160 cent. cubes. Convulsions cloniques avec opisthotonos. Cris. Myosis. Exophtalmie. Perte des réflexes cornéen et palpébral.

L'animal tombe dans le coma. La respiration se ralentit progressivement et l'animal meurt à 165 cent. cubes sans nouvelles convulsions.

La mort a lieu par arrêt de la respiration, car le cœur bat à l'ouverture du thorax.

La température est à ce moment de 36°9.

Le lapin a été tué par l'injection de $\frac{165 \times 1000}{1640} = 100,60$ d'urine par kilogramme d'animal.

Le coefficient urotoxique est 0,197.

Le 13 mars, la quantité d'urine recueillie est de 1250 grammes. L'état général est toujours très bon et aucun symptôme morbide n'est révélé. Une selle comme d'habitude. La dose de benzonaphtol est maintenue à 5 grammes par jour.

EXPÉRIENCE VII

Le 14 mars Même état. Pas de selle.

La quantité d'urine émise dans les 24 heures est de 1300 grammes. Sa couleur et sa réaction sont normales. Sa densité est de 1025.

L'animal pris comme sujet d'expériences pèse 1770 grammes.

Nous notons 39°1 comme température au début de l'injection.

A 80 cent. cubes. La pupille commence à se rétrécir.

A 95 cent. cubes. Le lapin tombe dans un sommeil profond et très paisible.

A 125 cent. cubes. Quelques légères convulsions interrompent la somnolence.

A 170 cent. cubes. Violentes convulsions avec cris. Exophtalmie. Myosis. Opisthotonos.

Le réflexe cornéen disparaît.

Le coma s'empare de l'animal, et ses mouvements respiratoires, de plus en plus difficiles, se ralentissent progressivement

A 170 cent. cubes. Mort sans nouvelles convulsions par le simple arrêt de la respiration.

Nous ouvrons de suite la cavité thoracique et nous voyons le cœur battre pendant quelques instants.

La température prise à ce moment est de 36°7.

Le lapin a été tué par l'injection de $\frac{178 \times 1000}{1770} = 100,56$ d'urine par kilogramme d'animal.

Le coefficient urotoxique est 0,205.

Le 15 mars, la quantité d'urine des 24 heures est de 1350. Nous n'observons rien de particulier. Une selle normale.

EXPÉRIENCE VIII

Le 16 mars. Même état. Nous continuons toujours à donner 5 gr. de benzonaphtol par jour.

Comme la veille, le chiffre de l'urine émise est de 1350 grammes. De couleur normale et de réaction acide, sa densité est de 1024.

Nous l'injectons selon la méthode choisie à un lapin du poids de 1780 grammes.

La température, au moment où nous commençons l'injection, est de 37°4.

A 55 cent. cubes. Apparition de quelques convulsions légères. La pupille se rétrécit.

A 80 cent. cubes. L'animal s'agite. Des tremblements fibrillaires courent sur les poils le long de l'échine et des cuisses.

A 120 cent. cubes. Les convulsions sont plus fortes et généralisées.

A 175 cent. cubes. Convulsions cloniques avec le cortège habituel. Myosis. Exophthalmie. Abolition du réflexe cornéen, etc.

Le coma survient alors. Les mouvements respiratoires deviennent de plus en plus rares et finissent par s'arrêter à 182 cent. cubes. L'animal meurt alors sans nouvelles convulsions.

Nous voyons le cœur battre à l'ouverture du thorax.

La température au moment de la mort est de 36°4.

Le lapin a été tué par l'injection de $\frac{182 \times 1000}{1780} = 102,24$ d'urine par kilogramme d'animal.

Le coefficient urotoxique est 0,209.

De même que nous avons fait précédemment, recueillons les résultats obtenus et réunissons-les dans le tableau synoptique suivant :

N ^o d'ordre des Expériences	Dates	Quantité d'urine des 24 heures	Toxicité urinaire (1)		OBSERVATIONS
			A (1)	B	
Exp. I	3 mars 1892	1200 gr.	68,68	0,277	Avant l'adminis. du benzonaptol.
» II	4 mars 1892	1150 gr.	75,00	0,242	Avant l'adminis. du benzonaptol.
» III	5 mars 1892	1200 gr.	69,23	0,275	Avant l'adminis. du benzonaptol.
» IV	8 mars 1892	1250 gr.	43,11	0,460	Le 7 et 8 on a pris par jour 4 gr. de benzonaptol.
» V	10 mars 1892	1100 gr.	41,87	0,417	9 et 10 on a pris par jour 4 gr. de benzonaptol.
» VI	12 mars 1892	1250 gr.	100,60	0,497	11 et 12 on a pris par jour 5 gr. de benzonaptol.
» VII	14 mars 1892	1300 gr.	100,56	0,205	13 et 12 on a pris par jour 5 gr. de benzonaptol.
» VIII	16 mars 1892	1350 gr.	102,24	0,209	15 et 16 on a pris par jour 5 gr. de benzonaptol.

Dans les expériences I, II et III nous avons recherché la toxicité urinaire avant l'administration du benzonaph-
tolet nous avons obtenu les trois chiffres suivants 0,277, 0,242, 0,275. Ces trois chiffres sont assez rapprochés et nous pouvons établir que leur moyenne, c'est-à-dire 0,264, correspond au coefficient normal de l'urine mise en expérience.

Contrairement aux résultats obtenus dans les expériences faites sur nous-mêmes ; nous voyons tout d'abord

1. Dans la colonne A nous avons inscrit les chiffres représentant la quantité d'urine reçue par kilogramme d'animal et dans la colonne B nous avons placé les coefficients urotoxiques.

que la quantité d'urine émise dans les 24 heures, loin d'augmenter, semble diminuer dès le début de l'administration du benzonaphtol. De plus la toxicité des urines, loin de diminuer, s'élève presque au double de l'état normal.

Et pourtant, malgré l'examen médical de la personne traitée, nous ne trouvons pas le moindre trouble pathologique ni du côté des reins, ni du côté de l'intestin, ni du côté de l'estomac, ni ailleurs, nous ne trouvons rien cliniquement qui puisse nous expliquer ces faits. Dans les expériences IV et V l'état de la toxicité varie peu. Ce n'est que dans l'expérience VI qui est faite après l'ingestion de 5 gr. au lieu de 4 gr. de benzonaphtol, que nous voyons le coefficient urotoxique baisser subitement au-dessous du coefficient normal et se maintenir ainsi dans les deux dernières expériences. Faisons toutefois remarquer que cette diminution de la toxicité urinaire correspond non seulement à l'augmentation de la dose médicamenteuse, mais aussi parallèlement à la plus grande quantité d'urine évacuée dans les 24 heures.

CHAPITRE IV

PROPRIÉTÉS THÉRAPEUTIQUES DU BENZONAPHTOL

Il y a près d'un an que M. le D^r Gilbert expérimenta pour la première fois les propriétés du benzonaphtol dans les conditions pathologiques où l'antisepsie intestinale est nécessaire.

Dans une note communiquée à MM. Yvon et Berlioz (1) le 11 novembre 1891, M. Gilbert nous révéla les résultats de ses premières recherches. Peu après, le 1^{er} décembre 1891, M. le D^r Legendre, dans la *Revue pratique obstétrique et d'hygiène de l'enfance*, nous apprenait que depuis quelques mois il avait administré à des enfants de 1 à 15 ans des doses de benzonaphtol variant de 0 gr. 50 à 2 grammes.

M. le D^r Gilbert (2) donnait le benzonaphtol à la dose de 3 ou 4 grammes par jour et, d'après les règles tracées par M. le professeur Bouchard au congrès de Copenhague en 1884, c'est-à-dire à doses fractionnées et souvent répétées depuis le réveil jusqu'au sommeil, afin qu'il y ait toujours une certaine quantité de la substance antiseptique dans tous les points du canal intestinal.

Parmi les malades traités, les uns étaient atteints d'en-

1. Yvon et Berlioz, *loc. cit.*

2. Gilbert, *Bull. et mém. de la Soc. méd. des hop., loc. cit.*

térite simple ou d'entérite tuberculeuse, les autres d'obstruction des voies biliaires ou d'une lésion grave des cellules hépatiques, les derniers de néphrite et d'urémie.

Dans un cas particulier, chez un malade atteint d'hépatite parenchymateuse tuberculeuse, afin de préciser l'action de l'antisepsie intestinale, M. le Dr Gilbert eut recours à l'étude de la toxicité urinaire antérieurement et postérieurement à l'usage du benzonaphtol.

Cette observation est trop importante pour ne pas la publier *in extenso* (1).

« Ce malade, dit M. le Dr Gilbert, âgé de trente-quatre
« ans, était affecté d'une tuberculose pulmonaire très
« discrète, de tuberculose péritonéale avec ascite, mais
« ne présentait aucun trouble intestinal. Son foie, volumineux,
« était le siège d'un très léger degré de dégénérescence
« graisseuse et surtout des lésions de l'hépatite parenchymateuse
« diffuse, ainsi que l'a établi ultérieurement l'examen histologique.
« Soumis à l'épreuve de la glycosurie alimentaire, il permettait un large
« passage du sucre dans l'urine; en outre il était affaibli
« dans son rôle destructeur des poisons, car la toxicité urinaire
« était notablement accrue.

« Pour venir en aide au foie insuffisant dans ses fonctions
« antitoxiques, nous avons eu recours à l'antisepsie intestinale
« et au régime lacté absolu.

« L'antisepsie intestinale a d'abord été seule pratiquée pendant huit jours; puis le régime lacté lui a été associé, et ainsi l'on a pu, après avoir calculé

1. Extrait des bulletins et mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris, (séance du 6 mai 1892).

« la toxicité de l'urine antérieurement à tout traitement,
« juger de l'action sur cette toxicité de l'antisepsie in-
« testinale seule par le benzonaphtol, puis de l'action de
« l'antisepsie et du régime combinés.

« Envisageons ici la seule action de l'antisepsie intes-
« tinale.

« Le malade était entré à l'hôpital le 16 juillet 1891 ;
« il y est mort le 29 septembre. Pendant le séjour qu'il y
« a fait, l'urine a été expérimentée douze fois avec l'aide
« de M. Surmont au point de vue de sa toxicité. Cinq ex-
« périences seulement doivent être rapportées, les sept
« autres ayant été faites soit antérieurement à l'admi-
« nistration du benzonaphtol, mais alors que le malade
« prenait certains médicaments, comme le gaiacol, qui
« ont pu avoir une certaine influence sur la toxicité de
« l'urine, soit pendant l'administration du benzonaphtol,
« mais alors que le malade était concurremment soumis
« au régime lacté.

« Ces cinq expériences ont été faites les 25, 26 et 28
« juillet et les 5 et 6 août. Depuis son entrée à l'hôpital,
« le malade était à 2 degrés et à 2 portions de vin.

« A partir du 23 juillet, tout médicament lui avait été
« supprimé. L'antisepsie intestinale fut faite à partir du
« 29 juillet. Les trois premières expériences montrent
« donc l'état de la toxicité urinaire avant l'antisepsie ;
« les deux dernières, l'état de cette toxicité après six
« et sept jours d'antisepsie.

Date de l'expérience.	Quantité d'urine des vingt-quatre heures.	Quantité d'urine nécessaire pour tuer 1 kilogr. de lapin	Coefficient urotoxique
25 juillet.	1575	26.19	0,812
26 —	2000	28.57	0,945
28 —	1800	32.00	0,760
5 août.	2758	70.31	0,528
5 —	1800	40.20	0,605

« Chez notre malade dont le poids s'élevait à 74 kilog.
« le coefficient urotoxique a été successivement 0 gr. 812
« 0 gr. 945, 0 gr. 760 avant l'emploi du benzonaphtol.
« Il atteignait ainsi, en moyenne, le chiffre 0 gr. 839. En
« d'autres termes, à 1 kilogramme de notre malade cor-
« respondait une quantité de poison urinaire presque
« double de la quantité normale.

« L'antisepsie intestinale par le benzonaphtol a fait
« tomber le coefficient urotoxique à 0 gr. 528 et 0 gr. 605,
« en moyenne à 0 gr. 566, le réduisant ainsi du tiers
« environ et le rapprochant par conséquent du coefficient
« physiologique. »

Grâce à l'extrême obligeance de M. le Dr Gilbert et sous
sa direction, nous avons pu nous-même au Bastion 36
soumettre un certain nombre de malades au traitement
du benzonaphtol.

Les malades que nous avons traités sont au nombre de
douze. Cinq étaient atteints d'entérite tuberculeuse, six
d'entérite aigue et un d'entérite chronique.

Nous leur avons donné le médicament par paquet de
0 gr. 50 toutes les deux heures à partir de huit heures ou
de 6 heures du matin. Le véhicule était le lait ou la ti-

sane. Nous n'avons jamais donné moins de 3 gr. 50 dans les 24 heures; souvent nous avons élevé la dose à 4 grammes, deux fois nous avons atteint le chiffre de 5 grammes, soit dix paquets dans la journée.

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

Tuberculose pulmonaire avec entérite (personnelle).

Terr... Henri, jardinier, âgé de 21 ans, entre le 3 novembre 1891, dans le service de M. le Dr Gilbert, au bastion 36, lit n° 44.

Antécédents héréditaires. — Son père, de santé fort délicate, est mort à 35 ans, à la suite d'un accident.

Sa mère est de bonne santé.

1 sœur bien portante.

7 frères sont morts en bas âge, les uns de méningite, les autres de cause inconnue.

Antécédents personnels.

A l'âge de 6 ans, fièvre typhoïde et fièvre scarlatine.

En 1889, pendant l'hiver, il eut l'influenza et une bronchite qui l'obligea à garder le lit pendant trois semaines. Sa convalescence fut longue. Il maigrissait beaucoup et s'affaiblissait de jour en jour. Néanmoins, deux mois après, il reprit son travail.

Depuis cette époque, il n'a jamais été bien portant. La toux ne le quitte plus.

Il crache peu, mais surtout le matin. Il est sujet aux douleurs au creux épigastrique. L'appétit est faible. Les digestions sont difficiles et s'accompagnent de douleurs d'estomac et de balonnement. Il a très fréquemment du pyrosis et il ne peut boire du vin sans qu'il ait de suite des aigreurs, souvent même des vomissements.

Il y a 6 mois, il fut pris subitement d'une hémoptysie. Il vomit environ la valeur de 3/4 de verre d'un sang rouge. Depuis cette époque il est obligé de garder la chambre.

Il y a 3 trois mois, il eut une nouvelle hémoptysie (un demi-verre environ).

La toux, l'amaigrissement et la perte des forces firent alors des progrès rapides.

Il y a un mois apparut la diarrhée ; il allait 4 ou 5 fois par jour à la garde-robe.

Voyant que son état ne s'améliore pas, il entre à l'hôpital.

Etat actuel. — Très maigre, il a les cheveux roux, le teint pâle. Il a des sueurs très abondantes, la nuit surtout. Il se plaint de douleurs lombaires, principalement de névralgies intercostales et de crampes d'estomac.

Avec peu d'appétit, il digère mal.

La toux est fréquente. Les crachats peu abondants sont mucopurulents.

A l'examen de la poitrine, la percussion ne révèle rien de bien net en avant. A l'auscultation, on trouve que sous la clavicule droite, le murmure vésiculaire est affaibli et qu'à gauche la respiration est normale.

En arrière et à droite, la percussion donne une submatité dans toute la hauteur du poumon, mais plus marquée au sommet.

A l'auscultation, dans la fosse sus-épineuse, on trouve que le murmure vésiculaire est très affaibli, que l'inspiration est rude et l'expiration prolongée.

Dans la fosse sous-épineuse, on perçoit quelques râles sous-crépitaux fins et dans le reste du poumon, on ne trouve que des frottements et de gros râles sous-crépitaux, mais peu nombreux.

En arrière et à gauche, la percussion donne aussi de la submatité, mais moins marquée au sommet.

A l'auscultation, dans la fosse sus-épineuse, on trouve les caractères de la respiration supplémentaire.

Dans la fosse sous-épineuse, on perçoit des râles sous-crépitaux mêlés à des frottements.

Enfin, dans le reste du poumon sont disséminés quelques gros râles sous-crépitaux,

L'examen du foie, du cœur et de la rate ne nous apprend rien de particulier.

Le malade est au vin créosoté.

Jusqu'ici la diarrhée n'a cédé devant aucun traitement, on lui a opposé successivement l'acide lactique, le sous-nitrate de bismuth et l'opium.

29 décembre. Le malade étant à deux degrés et au lait, on lui fait prendre à partir de 8 heures du matin, toutes les heures, dans un peu de lait, un paquet de 0 gr. 50 de benzonaphtol. La dose est fixée à sept paquets, soit 3 gr. 50 par jour.

Après l'ingestion de chaque paquet, il est obligé d'aller à la selle et il éprouve quelques coliques.

30 décembre. Amélioration sensible : ni selles, ni coliques, pas de maux d'estomac.

31 décembre. Deux selles liquides, jaunes et remarquables par leur odeur repoussante.

1^{er} janvier. Une selle moins en diarrhée.

2 janvier. Deux selles liquides.

3 janvier. Quatre selles jaunes liquides.

Le malade se plaint de tiraillements d'estomac.

4 janvier. On augmente la dose médicamenteuse et on donne huit paquets dans la journée, c'est-à-dire 4 grammes de benzonaphtol. Une selle.

5 janvier. Deux selles.

6 janvier. On soumet le malade au régime lacté avec quatre œufs à la coque.

Douleurs abdominales presque permanentes.

Coliques en allant à la garde-robe.

Quatre selles en diarrhée.

7 janvier. Le ventre est douloureux à la pression, surtout au niveau de la fosse iliaque droite. Une seule selle moins liquide.

8 janvier. Trois selles en diarrhée.

9 janvier. Même état. Maux d'estomac, de préférence la nuit et qui semblent se traduire surtout par une vive sensation de faim, plutôt que par de véritables douleurs. Pas d'aigreurs, ni de vomissements.

10 janvier. Disparition de la diarrhée.

Le malade ne va plus qu'une fois ou deux par jour à la garde-robe. Les matières ne sont plus liquides.

15 janvier. Même état. Les douleurs épigastriques n'existent plus et la diarrhée n'étant pas reparue, on supprime le traitement au benzonaphtol.

17 janvier. La diarrhée revient. Trois selles liquides. On prescrit 4 grammes de benzonaphtol.

18 janvier. Même état.

19 janvier. Le malade ne va qu'une seule fois aux cabinets et les matières ne sont plus liquides.

20 janvier. — La diarrhée est arrêtée. Les maux d'estomac n'ont pas reparu. On supprime la médication.

27 janvier. La diarrhée ne s'est pas reproduite. Le malade va tous les jours à la garde-robe, mais normalement.

Il est très amélioré au point de vue de l'état général. Moins maigre, il n'a plus de maux d'estomac et l'appétit revient. Néanmoins les signes stéthoscopiques révèlent toujours les mêmes lésions pulmonaires.

Nous avons placé cette observation la première parce que c'est le seul cas d'entérite tuberculeuse où nous ayons obtenu une véritable amélioration. La diarrhée n'a cédé qu'au bout de treize jours de traitement et au septième jour nous avons été obligé de porter la dose médicamenteuse de 3 gr. 50 à 4 grammes. Après deux jours de suppression du traitement, la diarrhée revint, mais cette fois elle disparut au bout de quatre jours de traitement à la dose de 4 grammes par jour.

Le benzonaphtol ne semble pas avoir augmenté les troubles digestifs dont le malade souffrait depuis longtemps.

Un fait est à noter, c'est que le premier jour après l'ingestion de chaque paquet de benzonaphtol il est obligé d'aller à la garde robe. Il y va autant de fois qu'il prend de paquet. Les selles avaient une odeur plus fétide qu'à l'ordinaire. Cela ne s'est pas reproduit les jours suivants.

OBSERVATION II

Entéro-péritonite tuberculeuse (personnelle).

Nay... Louis, âgé de 50 ans, garçon marchand de vins, entre le 21 octobre 1891, dans le service de M. le D^r Gilbert, au bastion 36, lit n^o 5.

Antécédents héréditaires. — Père et mère morts vers l'âge de 55 ans de cause inconnue.

3 frères et sœurs bien portants.

Antécédents personnels.

En 1863, il fut confiné au lit pendant deux mois, par un rhumatisme articulaire aigu.

Il y a 5 ans, en se levant le matin, il fut pris d'un étourdissement avec chute, perte de la vue et de la parole, tout en conservant sa connaissance. Comme il était dans l'impossibilité de marcher et de se tenir debout, on le conduisit à l'hôpital Lariboisière. Quelques heures après, la parole et la vue revinrent. Il ne reprit l'intégrité de ses mouvements que plusieurs jours après. Sans la moindre souffrance, il était d'une très grande faiblesse et maigrissait de jour en jour. Il reste ainsi pendant trois mois à l'hôpital.

Il ne se rétablit jamais complètement. L'appétit ne reparut pas comme autrefois. Il vomissait souvent après les repas et avait des maux d'estomac pendant la période digestive.

En septembre 1891, l'amaigrissement étant progressif et de plus, étant pris de douleurs lombaires et abdominales qui le mettent dans l'impossibilité de travailler, il entre à l'hôpital.

Quelques jours après son entrée à l'hôpital la diarrhée apparut, et depuis cette époque, elle ne l'a quitté qu'à de rares intervalles, malgré les différents traitements qu'on lui fit subir (limonade lactique, sous-nitrate de bismuth et opiacés).

Actuellement le malade est très maigre.

Il n'a pas d'appétit, mais digère bien ce qu'il prend.

Il a surtout la nuit des sueurs abondantes.

La diarrhée le force à aller à la garde-robe 3 à 5 fois par jour.

Il a souvent des douleurs abdominales.

La percussion ne nous révèle rien de bien net, si ce n'est un peu de submatité au sommet gauche.

L'auscultation est à peu près aussi muette.

Au sommet gauche et en arrière, nous entendons par moments et après avoir fait tousser le malade, quelques râles sous-crépittants fins et secs. Rien ailleurs.

Rien au cœur. Le foie déborde les fausses côtes de deux travers, de doigt environ.

L'abdomen est dur, balonné, mais peu douloureux à la pression.

Le malade est au *régime lacté absolu* et prend du vin créosoté.

28 décembre. Il prend dans du lait, toutes les deux heures, à partir de 8 heures du matin, 7 paquets de 0 gr. 50 chaque de benzonaphtol, soit 3 gr. 50.

29 décembre. Deux selles.

30 décembre. Une selle moins liquide. Le malade se plaint d'uriner davantage.

31 décembre. La diarrhée s'arrête.

1^{er} janvier. Même état. Pas de douleurs abdominales.

2 janvier. La diarrhée reparait. Trois selles.

3 janvier. Même état.

4 janvier. Nous portons la dose à 8 paquets dans les 24 heures, soit 4 grammes de benzonaphtol.

Le malade nous dit n'éprouver aucun trouble du côté de l'estomac, mais il se plaint d'uriner beaucoup.

5 janvier. Une selle.

6 janvier. Une selle peu diarrhéique.

7 janvier. Quatre selles très liquides.

8 janvier. Même état. On supprime le benzonaphtol.

Le 9 et 10 janvier. Malgré l'absence de toute médication anti-diarrhéique, le malade va peu à la selle (2 fois).

Le 11 et le 12 janvier. La diarrhée augmentant à nouveau, on donne 4 grammes de diascordum et 4 grammes de sous-nitrate de bismuth.

13 janvier. Légère amélioration.

15 janvier. Aucune garde-robe depuis 48 heures.

On supprime la potion au diascordium et bismuth.

17 janvier. Réapparition de la diarrhée.

On prescrit à nouveau le diascordium et le bismuth à la dose de 4 gr. chacun.

19 janvier. La diarrhée s'atténue un peu.

20 janvier. Une seule selle demi-liquide.

21 janvier. Le malade n'allant pas à la garde-robe, on supprime la médication.

23 janvier. La diarrhée reparait comme auparavant.

A l'auscultation, nous trouvons que les signes stéthoscopiques du sommet gauche se sont accentués. Les râles sous-crépitaux sont plus nets et plus nombreux.

Dans ce cas, nous avons complètement échoué malgré l'aide du régime lacté absolu. La diarrhée a subi les mêmes variations avec ou sans administration de benzonaphtol.

Le diascordium et le sous-nitrate de bismuth n'ont pas eu des effets plus heureux.

Notre médication n'a eu pour effet que d'activer la miction de notre malade qui s'est plaint d'uriner plus souvent.

Du côté de l'estomac nous n'avons pas à enregistrer de phénomènes particuliers dus à l'action médicamenteuse.

OBSERVATION III

Phtisie pulmonaire avec entérite (personnelle).

Le 20 juillet 1891, Lac... Gaspard, fumiste, âgé de 27 ans, entre dans le service de M. le D^r Gilbert, au bastion 36, lit n° 39.

Antécédents héréditaires. — Enfant naturel, sa mère est morte de la poitrine à 26 ans.

Il a deux sœurs bien portantes.

Antécédents personnels. — Dans l'enfance il a eu très longtemps mal aux yeux. Aucune autre maladie.

Il y a 2 ans, il eut une pneumonie du côté gauche et conserva le lit pendant six semaines.

Pendant un an il s'est à peu près bien porté. Le matin seulement, il était pris d'accès de toux et crachait beaucoup. Le reste de la journée il toussait peu. La nuit il avait des sueurs abondantes. L'appétit était assez bon ainsi que les digestions. Malgré cela, l'amaigrissement et l'affaiblissement faisaient tous les jours des progrès.

Il y a un an, cet état va s'aggravant, la toux est permanente, l'appétit se perd et des vomissements surviennent fréquemment, tout de suite après les repas.

De plus, des douleurs lombaires l'obligent à interrompre son travail.

Il entre à Laennec, il y reste quinze jours et en sort amélioré ou tout au moins, les douleurs ayant disparu.

Le 20 juillet, ces mêmes douleurs étant revenues et étant exagérées par la toux alors fréquente, il entre à l'hôpital.

Actuellement (4 janvier), ces douleurs ont disparu depuis peu. Elles reviennent bien de temps à autre, mais sont moins violentes et ne persistent pas.

Le malade est très amaigri. Il tousse fréquemment et son crachoir est rempli de crachats muco-purulents. Il n'a jamais eu d'hémoptysie. Mis à deux degrés et au lait, le matin il mange d'assez bon appétit, mais vomit presque immédiatement après. Le soir, il ne peut rien absorber.

Il se plaint d'avoir la diarrhée, sans coliques, depuis bientôt 4 mois. Il va 5 à 6 fois par jour à la garde-robe. Rarement sa diarrhée s'arrête plus d'un jour et jusqu'ici elle n'a cédé devant aucune médication.

L'examen stéthoscopique nous donne les renseignements suivants :

En arrière et à gauche, la percussion donne de la submatite, surtout au sommet. Du même côté, on entend dans la fosse sus-

épineuse, une inspiration rude et saccadée et une expiration rude aussi, mais prolongée.

Dans la fosse sous-épineuse et dans le tiers inférieur de la poitrine du côté gauche, les râles sous-crépitaux et les sibilances sont nombreuses.

En arrière et à droite, la percussion nous donne peu de renseignements, mais l'auscultation nous révèle au sommet une respiration supplémentaire et dans le reste du poumon on trouve disséminés quelques râles sous-crépitaux et quelques sibilances.

En avant et à droite, les signes sont à peu près les mêmes qu'en arrière et à droite.

À gauche, la submatité est plus nette. Le murmure vésiculaire est affaibli. L'inspiration est saccadée et l'expiration prolongée. On entend par moment quelques râles sous-crépitaux fins. Pas de résonnance de la toux.

L'inspection des autres organes ne nous révèle rien d'anormal.

4 janvier. Le malade a été six fois à la garde-robe.

5 janvier. Nous le soumettons au traitement du benzonaphtol, à raison de sept paquets par jour, pris dans les conditions ordinaires, c'est-à-dire à la dose de 0 gr. 50 toutes les deux heures et dans du lait, à partir de 8 heures du matin. Trois selles.

6 janvier. Quatre selles. Le ventre est ballonné et le malade se plaint de coliques.

7 janvier. Deux selles. Le malade a vomi de suite après le repas. Il ressent de violentes douleurs intercostales et au creux épigastrique, surtout à chaque effort de toux. Quelques douleurs fulgurantes sont venues cinq ou six fois dans la jambe gauche.

8 janvier. Ni vomissements, ni diarrhée, mais les douleurs après la toux persistent.

9 janvier. Une selle.

10 janvier. Deux selles, moins liquides qu'à l'ordinaire, mais plus nauséabondes.

11 janvier. Même état.

12 janvier. Une seule selle. Persistance des douleurs, on prescrit de l'eau chloroformée.

13 janvier. Amélioration. Les douleurs ont disparu, pas de vomissements, une seule selle demi-liquide.

14 janvier. Disparition de la diarrhée et suppression de la médication benzonaphtolée.

15 janvier. Même état.

17 janvier. La diarrhée reparait dans deux selles. Prescription de huit paquets de benzonaphtol.

18 janvier. Même état.

28 janvier. La diarrhée a subi des variations dans la quantité des évacuations, mais ne s'est nullement améliorée. On supprime le benzonaphtol.

Chez ce malade, après neuf jours de traitement, la diarrhée a disparu pendant 48 heures. Pendant douze jours après, nous n'avons obtenu aucune amélioration malgré la dose de 4 grammes par jour.

Comme dans l'observation I pendant les premiers jours du traitement les selles avaient une odeur très fétide qui n'a pas persisté.

Le malade ne nous dit pas avoir uriné davantage.

OBSERVATION IV

Phtisie pulmonaire avec entérite (personnelle).

Pey... Emile, couvreur, âgé de 44 ans, entre le 12 janvier, dans le service de M. le Dr Gilbert, au bastion 36, lit n° 35.

Il n'a pas d'antécédents héréditaires, ses parents sont morts de vieillesse.

Il a eu trois frères, tous morts par accident.

Marié à une femme qui mourut à l'âge de 31 ans, à la suite d'une bronchite, il a un fils bien portant et il a perdu une fille à l'âge de 4 ans, de la méningite.

Personnellement, il s'est toujours bien porté, mais il avoue se livrer beaucoup à la boisson.

Depuis 5 ou 6 ans seulement, il a perdu sa bonne santé. Tous

les hivers il avait une bronchite et la toux ne le quittait qu'à la belle saison.

Depuis 3 ans, la toux ne le quitte plus, été comme hiver. Il a des sueurs la nuit. Il crache beaucoup, mais jamais de sang. L'appétit diminue.

L'amaigrissement et la perte des forces furent progressifs. Malgré cela, il put travailler presque sans interruption.

Mais depuis six mois, il a dû abandonner son métier à cause de sa grande faiblesse et de sa toux presque continuelle.

Depuis quatre mois, il garde la chambre et le plus souvent le lit.

Le 12 janvier, il entre à l'hôpital.

Le malade a un aspect cachectique. La voix est voilée. Constantement secoué par des accès de toux qui se terminent par le rejet de crachats nummulaires, il se plaint de douleurs intercostales très violentes. Il n'a pas d'appétit. Il vomit le peu de nourriture qu'il prend et a très fréquemment la diarrhée. Elle dure un ou deux jours, puis reste quelque temps sans révenir.

Enfin, le 14 février, il est pris d'une diarrhée plus violente que jamais. Il va douze à quinze fois par jour à la garde-robe.

En percutant, en avant de chaque côte de la poitrine, on trouve de la matité sous la clavicule.

A l'auscultation, en avant, on n'entend plus sous la clavicule le murmure vésiculaire, car des deux côtés il est remplacé par un souffle caverneux, avec résonnance de la toux.

En arrière, la percussion donne de la matité au sommet. Le reste de la cavité thoracique est submate.

A l'auscultation, on entend des deux côtés, au sommet, des souffles intenses comme en avant.

Dans les fosses sous-épineuses et dans le tiers inférieur de la poitrine, on perçoit de gros râles humides.

L'inspection des autres organes ne nous révèle rien de particulier.

Le malade est au lait et à deux degrés. Il prend de la créosote.

15 février. Nous soumettons le malade, selon la méthode ordinaire, au traitement du benzonaphtol, à la dose de 4 grammes par jour.

16 et 17 février. Aucune amélioration. Le malade dit aller 15 à 16 fois en 24 heures à la garde-robe.

18 février. Légère amélioration.

19 février. Nous obtenons encore un peu d'amélioration. Le malade n'a été que huit fois à la selle.

20 février. Recrudescence de la diarrhée.

Depuis ce jour malgré la persistance du traitement nous n'avons plus aucune amélioration à noter. Les selles sont toujours aussi abondantes. La cachexie fait des progrès rapides. L'œdème des extrémités et l'albuminurie apparaissent le 3 mars et le 10 mars le malade succombe.

OBSERVATION V

Phthisie pulmonaire avec entérite (personnelle).

Sor..., journalier, âgé de 49 ans, entre dans le service de M. le Dr Gilbert, au bastion 36, lit n° 33, le 31 mars 1892.

Comme antécédents héréditaires, on relate que le père est mort poitrinaire à 36 ans, la mère à 45 ans, d'une pneumonie. Il a un frère en bonne santé.

Personnellement, il ne se rappelle pas avoir été malade étant jeune. Jusqu'en 1887, il a toujours été bien portant.

Pendant l'hiver 1887-88, il eut une bronchite, pour laquelle il fut confiné à la chambre pendant la plus grande partie de l'hiver. Depuis cette époque, il est très souvent enrhumé et chaque hiver lui occasionne une nouvelle bronchite.

Depuis deux ans, l'amaigrissement fait des progrès rapides, l'appétit s'en va et les forces vont diminuant.

En novembre 1891, il est obligé de quitter son travail.

Il a une toux opiniâtre et chaque accès se termine par le rejet de crachats muco-purulents.

Il n'a jamais eu d'hémoptysie. La nuit, son sommeil est contrarié par des sueurs abondantes.

L'aggravation de son état et sa grande faiblesse l'obligent bientôt à garder le lit.

Au commencement de février, la diarrhée fit son apparition et ne tarda pas à aller progressant, malgré tout traitement.

Le 31 mars, ne pouvant arrêter cette diarrhée, il se décide à entrer à l'hôpital.

Actuellement (1^{er} avril), le malade a l'aspect cachectique. Sa langue est blanche et son appétit nul. Sa toux est fréquente et ses crachats sont abondants, nummulaires, caractéristiques.

Il se plaint surtout d'aller plus de quinze fois par jour à la garde-robe. Les matières évacuées sont jaunâtres et fétides.

L'examen stéthoscopique révèle à la percussion de la matité aux deux sommets et surtout en avant et à droite.

En auscultant la région sous-claviculaire droite, on trouve que le murmure vésiculaire est complètement couvert par un souffle caverneux très intense.

A gauche et en avant, on n'entend que de gros râles sous-crépitants, humides, très nombreux.

En arrière, l'auscultation des sommets nous donne les mêmes renseignements qu'en avant.

Dans le reste du poumon, on entend à droite comme à gauche des râles sous-crépitants.

L'examen des autres organes ne nous donne rien de particulier.

L'abdomen, un peu ballonné, n'est pas douloureux à la pression.

On prescrit de la créosote et le régime lacté incomplet.

Nous faisons prendre en outre, huit paquets de 0 gr. 50 de benzonaphtol dans la journée, toujours d'après la méthode suivie jusqu'ici.

2 avril. Aucun résultat. 15 à 16 fois à la selle.

3 avril. La nuit a été plus tranquille. 10 selles seulement.

4 avril. La diarrhée diminue encore.

5 avril. Le malade n'a été que deux fois aux cabinets.

6 avril. Même état.

7 avril. Dans la nuit du 6 au 7, le malade meurt subitement, sans que rien dans la soirée n'ait fait présager une issue aussi rapide.

A l'autopsie. — Nous trouvons les poumons très adhérents à la paroi thoracique, principalement au sommet droit. Il n'y a pas d'épanchement dans la plèvre.

A la coupe du poumon, on trouve au sommet droit, une caverne de la grosseur d'un œuf de poule, entourée de plusieurs autres plus petites.

Le sommet gauche aussi est parsemé de petites cavernes.

Les poumons sont remplis de tubercules dans toute leur hauteur.

L'examen macroscopique du rein ne nous enseigne rien.

Le foie est gras.

Le cœur est normal.

L'intestin grêle est sain dans les deux tiers supérieurs de son trajet, mais il est couvert d'ulcérations dans le tiers inférieur.

Le colon est couvert d'ulcérations tuberculeuses dans toute son étendue, pourtant elles semblent être en plus grande abondance au voisinage du cœcum.

La diarrhée semblait diminuer d'intensité chez ce malade, mais le peu de temps qu'il a été soumis à notre observation ne nous permet pas de conclure à un résultat efficace.

OBSERVATION VI

Entérite chronique (personnelle).

Jacquem... Jean, 62 ans, tailleur, entre le 20 janvier 1892, au bastion 36, dans le service de M. le Dr Gilbert, lit n° 48.

Parmi les antécédents héréditaires, nous trouvons un père mort à l'âge de 49 ans, d'une maladie d'estomac? une mère morte à 70 ans. Elle avait, paraît-il, l'habitude de se livrer à la boisson.

Il a un frère et une sœur bien portants. Trois autres frères sont morts, l'un à 40 ans, l'autre à 43 ans, et enfin le 3^e à 57 ans. Celui-ci aurait succombé à un cancer de l'estomac, les autres à une cause inconnue, mais ce qui est certain, d'après notre malade, c'est que tous les trois faisaient des excès alcooliques.

Marié à une femme morte à l'âge de 55 ans, de cause inconnue,

il eut cinq enfants, morts en bas-âge. Il a une fille bien portante.

Personnellement, il n'a jamais fait de grande maladie.

Grand buveur et surtout grand fumeur, il a toujours eu une bonne santé jusqu'à l'âge de 42 ans.

Depuis 6 ans seulement, tous les hivers il est enrhumé.

Depuis 4 ans, les troubles digestifs sont apparus, c'est d'abord la diarrhée qui revient à intervalles rapprochés. Il va 4 à 5 fois par jour en moyenne. C'est surtout la nuit qu'il est dérangé. Au début, passagère, sa fréquence augmente de plus en plus, si bien qu'actuellement, il est rare de rester un ou deux jours sans diarrhée.

Une ou deux fois par semaine, il est sujet à des vomissements piteux, des nausées, du pyrosis, de préférence au réveil.

La nuit, il est souvent réveillé par des quintes de toux, qui se terminent par l'expulsion de crachats abondants. Pas de sueurs, mais il a des cauchemars pendant la nuit. Quelquefois, des accès de toux surviennent dans la journée, surtout quand il fume depuis longtemps et sont suivis de nausées et de pyrosis. Cela dure peu quand il cesse immédiatement de fumer.

Depuis 3 ou 4 ans, sa santé s'est beaucoup affaiblie.

Il a maigri et aux troubles pathologiques sont venus se surajouter de grandes privations et des ennuis nombreux.

Le malade a un aspect cachectique.

La langue blanchâtre est trémulante.

L'examen stéthoscopique de la poitrine nous apprend peu de chose. En effet, la percussion ne donne pas de matité et à l'auscultation, on n'entend rien aux sommets, ni en avant, ni en arrière. En écoutant dans les fosses sous-épineuses et dans le tiers inférieur du poumon, on rencontre quelques sibilances et on trouve que l'inspiration est un peu humée. Mais aucun signe certain de tuberculose.

Rien au foie ni au cœur.

Pas de fièvre.

Rien dans les urines.

25 janvier. Le malade n'est pas mis au régime lacté. On lui donne simplement 4 grammes de benzonaphtol par jour dans un peu de tisane, d'après la méthode que nous suivons.

Deux selles en diarrhée.

26 janvier. La journée a été bonne, mais le soir le ventre s'est

ballonné et durci. La nuit il eut des coliques qui lui occasionnèrent trois selles en diarrhée.

27 janvier. Même état. Quatre selles très fétides.

28 janvier. Même état. Cinq selles. Le malade se plaint qu'il urine plus qu'à l'ordinaire.

29 janvier. Quatre selles, toujours avec coliques.

30 janvier. Coliques moins fortes, mais toujours aucune amélioration dans la diarrhée. Trois selles.

Le 1^{er}, le 2 et le 3 février, les coliques sont moins fortes, mais la diarrhée est stationnaire.

4 février. Pas de coliques. Deux selles seulement.

5 février. Les coliques ne reviennent pas, mais la diarrhée reste la même. Trois selles. On porte la dose médicamenteuse à dix paquets, soit 5 grammes dans la journée.

6 février. Deux selles moins en diarrhée qu'à l'ordinaire.

7 février. Même état.

8 février. Grande amélioration. Une selle non en diarrhée et pas de coliques.

9 février. La diarrhée a disparu. Le malade se trouve bien, mais se plaint toujours d'uriner beaucoup.

12 février. Quelques coliques reparaissent mais la diarrhée ne revient pas.

13 février. Tout a disparu.

15 février. Bon état. On supprime le traitement.

22 février. La diarrhée n'étant pas revenue, le malade sort de l'hôpital bien portant.

Au dire de notre malade, la quantité d'urine des vingt-quatre heures aurait augmenté.

Après dix jours d'administration de 4 grammes de benzonaphtol, ne voyant aucun bon résultat appréciable, nous avons porté la dose à 5 grammes. Trois jours après la diarrhée a disparu complètement et ne revint pas.

L'estomac ne semble pas avoir été incommodé par le traitement.

OBSERVATION VII

Entérite aiguë (personnelle).

Bonn... Victor, âgé de 18 ans, teinturier, entre le 4 février 1892, au bastion 36, lit n° 6, dans le service de M. le Dr Gilbert.

Il n'a aucun antécédent héréditaire. Son père est bien portant, sa mère est morte en couches et il a une sœur bien portante.

Personnellement, il y a 2 ans, il a eu une attaque de rhumatisme articulaire aigu, pour laquelle il a été soigné pendant cinq semaines à l'Hôtel-Dieu de Rouen.

Il y a quatre mois, nouvelle attaque rhumatismale, il reste sept semaines en traitement à l'hôpital Necker.

Dans la nuit du 1^{er} au 2 février 1892, après s'être couché bien portant, à la suite d'une journée de travail et sans avoir commis aucun excès, dit-il, il est pris de coliques. La diarrhée survient en même temps et il va 5 ou 6 fois à la garde robe.

Le lendemain, il va à son travail, mais la diarrhée persiste. Il est pris d'une grande faiblesse accompagnée de maux de tête, courbature, troubles de la vue. Ses jambes fléchissaient, nous raconte-t-il, et il avait des vertiges et voyait trouble.

Il rentre chez lui et se couche.

Le 4, voyant que la diarrhée persiste, il entre à l'hôpital.

Actuellement : céphalalgie, courbature, anorexie. La langue est pâteuse et blanchâtre. Le malade a toujours soif.

Il va six fois à la garde-robe dans les 24 heures.

Pas de fièvre.

Rien au poudon ni au foie.

Au cœur, on perçoit un souffle systolique à la pointe.

5 février. Même état. 7 selles.

Le malade est mis à 2 degrés et sans lait. On lui donne 4 gr. de benzonaphtol.

6 février. 6 selles, Même état.

7 février. Il est allé huit fois à la garde-robe.

8 février. Pas de nausées ni de vomissements. Diarrhée aussi intense; on porte la dose médicamenteuse à 5 grammes.

9 février. Grande amélioration. Quatre selles seulement.

10 février. Trois selles. Le malade se trouve mieux. La langue est moins sale, il se sent de l'appétit.

11 février. Deux selles demi-liquides.

12 février. La diarrhée a disparu. Le malade ne s'aperçoit pas qu'il urine davantage.

13 février. Très bon état. Suppression du traitement.

18 février. Le malade sort guéri.

D'après cette observation nous voyons qu'il nous a fallu porter la dose médicamenteuse à 5 grammes par jour pour obtenir une guérison au bout de huit jours. Nous n'avons pas constaté une plus grande quantité d'urine émise dans les vingt-quatre heures.

Nous ferons remarquer que nous avons obtenu la guérison sans le secours du régime lacté.

OBSERVATION VIII

Entérite aiguë (personnelle).

Fourn... Firmin, âgé de 54 ans, garçon de magasin, entre le 4 février, au bastion 36, lit n° 24, dans le service de M. le D^r Gilbert.

Antécédents héréditaires. — Sa mère est morte en 1872, à l'âge de 70 ans, à la suite d'une bronchite. Son père est mort de la même façon, en 1846, à l'âge de 46 ans.

Il a une sœur de santé délicate et qui tousse beaucoup.

Il a eu 9 frères et sœurs, morts en bas-âge, de cause inconnue.

Marié à une femme d'assez bonne santé, il en eut quatre enfants; l'un est mort au bout de quelques mois, de cause inconnue, l'autre est une fille de 34 ans, bien portante, enfin, les deux autres sont morts à l'âge de 9 ans, de méningite.

Personnellement, il aurait eu une fluxion de poitrine à l'âge de 17 ans.

A 18 ans, il fut soigné à l'hôpital du Midi pour la syphilis, pendant quatre mois.

A 36 ans, il eut une pneumonie, à la suite de laquelle il demeura six mois malade.

A 52 ans, il fait un séjour de quatre mois à la Charité, pour des douleurs articulaires.

La maladie actuelle a débuté au commencement de janvier par de la diarrhée. Cette diarrhée le prend quelquefois si rapidement, qu'il n'a pas le temps d'aller jusqu'aux cabinets. Certains jours, il y va 5 ou 6 fois, d'autres, 2 fois seulement, d'autres, enfin, il ne va pas du tout, mais cela est rare ; chaque fois il a des coliques très douloureuses.

Il maigrit beaucoup, se sent très faible. La moindre marche l'essouffle.

Il n'a pas de sueurs la nuit et ne tousse pas.

Au milieu de tout cela, l'appétit est conservé, il digère bien et ne vomit jamais.

Très maigre, son teint est jaune, cachectique, sa langue est blanchâtre.

Il n'a pas de fièvre, pas de signes d'éthylisme et dans ses urines on ne trouve ni sucre, ni albumine.

La percussion de la poitrine ne nous donne aucun renseignement appréciable.

A l'auscultation, on trouve au sommet gauche, sous la clavicule, une diminution du murmure vésiculaire et quelques craquements pendant l'inspiration. Rien ailleurs.

Rien de particulier à noter à l'examen du cœur.

Le foie dépasse les fausses côtes d'un centimètre et demi environ.

6 février. On prescrit 4 gr. de benzonaphtol, que l'on administre par paquets de 0 gr. 50, selon la méthode adoptée. Régime, 2 degrés et vin.

7 février. Trois selles.

8 février. Violentes coliques et quatre selles.

9 février. Les coliques disparaissent. Le malade va deux fois à la garde-robe. Il n'éprouve aucun trouble du côté de l'estomac et ne s'aperçoit pas qu'il urine davantage.

- 10 février. Trois selles moins liquides.
11 février. La diarrhée est terminée.
12 février. Une selle normale.
14 février. On supprime le benzonaphtol.
18 février. La diarrhée n'étant pas revenue, le malade quitte l'hôpital.

Après cinq jours de traitement à la dose de 4 grammes ce malade a guéri sans avoir été mis au régime lacté. La miction n'a pas été plus abondante et on n'a observé aucun trouble dyspeptique.

OBSERVATION IX

Gastro-entérite (personnelle).

Bar... Julien, âgé de 19 ans, jardinier, entre le 2 janvier 1892, au bastion 36, lit n° 30, dans le service de M. le Dr Gilbert.

Antécédents héréditaires. — Son père et sa mère sont bien portants. Il a eu un frère qui est mort à l'âge de 4 ans, de la méningite.

Personnellement, il n'aurait jamais été malade jusqu'à ce jour.

Le 31 décembre, il se couche avec de la céphalalgie et un malaise général, sans avoir, dans la soirée, fait le moindre excès.

Vers quatre heures du matin, il est pris de coliques et de vomissements, accompagnés d'un violent mal de tête. La diarrhée apparaît bientôt. Cet état dure toute la journée et il va 8 ou 10 fois à la garde-robe.

L'anorexie est complète, la bouche pâteuse et sèche.

Le 2 janvier, son état ne s'améliorant pas, il entre à l'hôpital.

Les coliques sont passées, mais la diarrhée persiste.

Sans appétit, le peu qu'il mange lui donne des douleurs d'estomac et du ballonnement.

Pas de fièvre, mais transpiration abondante.

Grande faiblesse, soif ardente. La langue est blanchâtre. Pas d'éthylisme.

Dans les urines, il n'y a ni sucre, ni albumine.

On ne trouve rien d'anormal aux poumons, au foie et au cœur.

3 janvier. Le malade est mis *au régime lacté absolu*.

4 janvier. La diarrhée est moins forte.

5 janvier. Quatre selles.

6 janvier. La diarrhée s'arrête, les vomissements reparaissent, mais ne durent pas.

Les jours suivants, la constipation s'établit, mais le malade se trouve amélioré.

13 janvier. La diarrhée reparaît comme au premier jour. Sept ou huit selles.

On donne alors seulement, 4 grammes de benzonaphtol en huit paquets.

15 janvier. Il ne s'est produit aucune amélioration.

16 janvier. Cinq selles. Vomissements bilieux. Le malade ne trouve pas qu'il urine d'avantage.

18 janvier. La diarrhée commence à s'atténuer.

19 janvier. Trois selles, mais les ballonnements d'estomac persistent surtout après les repas.

Plus de vomissements.

20 janvier. La diarrhée est terminée.

21 janvier. On supprime le benzonaphtol et on prescrit de la poudre de charbon.

23 janvier. Le malade semblait guéri quand la diarrhée reparut avec des vomissements.

On supprime la poudre de charbon et l'on prescrit 4 grammes de benzonaphtol.

24 janvier. Au dire du voisin, le malade aurait eu la veille une crise de nerfs qui aurait duré quelques minutes. Il aurait été très agité toute la nuit. En examinant le malade, nous remarquons qu'il a du nystagmus, qu'il présente de l'hémi-anesthésie du côté droit, que son estomac et son ventre sont très ballonnés et douloureux à la pression.

Il se plaint de douleurs dans les bras et les mollets, et de courbature.

On prescrit 2 grammes de bromure de potassium.

25 janvier. Le malade a été calme et la diarrhée est moins violente. Quelques vomissements.

26 janvier. Pas de vomissements, ni de maux d'estomac. Deux selles seulement et peu en diarrhée.

27 janvier. Grande amélioration. Terminaison de la diarrhée.

29 janvier. On supprime le benzonaphtol.

L'amélioration de l'état général continue.

8 février. La diarrhée n'étant pas revenue, le malade sort de l'hôpital.

Mis au régime lacté absolu la guérison ne se fait pas, et ce n'est qu'après quatorze jours de traitement avec quatre grammes par jour de benzonaphtol que nous voyons la diarrhée disparaître.

Aucun changement dans la quantité des urines émises n'est constatée

OBSERVATION X

Entérite aiguë (Personnelle).

Test..., Alexandre, âgé de 69 ans, tailleur, entre le 31 mars 1892, au bastion 36, lit n° 42, dans le service de M. le Dr Gilbert.

Dans ses antécédents héréditaires nous trouvons que son père est mort à 32 ans, d'attaque d'apoplexie, que sa mère est morte de vieillesse à 78 ans. Ses deux frères sont morts du choléra et sa sœur est morte à 30 ans, d'une bronchite.

Personnellement, il n'a jamais été gravement malade. Toutefois il nous raconte qu'étant tout jeune, il eut des accès de fièvres intermittentes légères mais fréquentes, paraît-il, dans son pays (Champagne). Il y a 2 ans, il garda le lit pendant trois semaines. Il avait de la courbature, de la diarrhée, des vomissements, de l'anorexie, etc.

Il y a 5 semaines, il fut pris, comme il y a 2 ans, de la diarrhée. Il allait 4 à 5 fois par jour à la garde-robe. Légèrement courbaturé et conservant à peu près son appétit, il continuait son travail, lorsqu'il y a huit jours, la diarrhée redoubla d'intensité.

Il allait 6 à 7 fois à la garde robe par jour, et chaque fois il souffrait de douleurs abdominales. Très faible, sans appétit, il n'eut pas de vomissements; mais se décida à entrer à l'hôpital le 13 mars.

Pas de fièvre. Ni sucre ni albumine dans les urines.

L'examen du poumon, du cœur et du foie ne révèle rien de particulier.

Le ventre est ballonné, mais non douloureux à la pression.

La langue est blanchâtre.

14 mars. On prescrit 4 grammes de benzonaphtol. Régime : 2 degrés et vin.

15 mars. Même état, six selles avec coliques.

16 mars. Six selles seulement. Le malade se plaint d'uriner très souvent.

17 mars. Amélioration. Les douleurs abdominales ont cessé. Trois selles.

18 mars. Une selle normale.

19 mars. La diarrhée est terminée. L'appétit revient. Aucune douleur.

21 mars. L'amélioration faisant de rapides progrès, on supprime la médication.

25 mars. Le malade sort de l'hôpital.

Sans le secours du régime lacté après cinq jours de traitement nous obtenons la guérison du malade. Nous n'observons aucun trouble dyseptique mais la quantité d'urine émise dans les 24 heures a augmenté.

OBSERVATION XI

Entérite aiguë. (Personnelle).

Bon..., Sylvain, journalier, âgé de 41 ans, entre le 31 mars 1892 au bastion 36, lit n° 44, dans le service de M. le Dr Gilbert.

Aucun antécédent héréditaire.

Personnellement, il eut la variole à 9 ans.

A l'âge de 16 ans, il eut une osteomyélite et porte encore à la jambe gauche, les traces de l'opération qu'on lui fit à ce sujet.

A 18 ans, fluxion de poitrine qui le retient 2 mois malade.

Depuis cette époque, il s'est toujours assez bien porté; pourtant il dit avoir souvent la migraine et il avoue être un grand buveur. Il a des cauchemars la nuit, du pyrosis et des pituites le matin.

La maladie actuelle a débuté il y a 3 semaines. Il couchait depuis plusieurs jours dans un sous-sol humide et, un soir, il rentra dans un état complet d'ivresse, à tel point qu'il ne put gagner son lit et qu'il passa la nuit par terre.

Le lendemain matin au réveil, il ressentit un lumbago très violent, accompagné de céphalalgie et de courbature générale. Pas de vomissements, mais sueurs abondantes et anorexie complète.

Trois jours après, une forte diarrhée apparut. Il allait 8 à 10 fois par jour à la garde-robe.

Il se met au lit, sans autre traitement que la diète.

Au bout de huit jours, la diarrhée persistant, il entre à l'hôpital.

La langue est blanche, sèche, tremulante. La soif est ardente, l'appétit nul. Les douleurs d'estomac sont fréquentes, mais il ne vomit pas.

Les doigts sont agités de tremblements alcooliques. Pas de fièvre. Ni sucre ni albumine dans les urines.

Rien d'anormal à l'auscultation du poumon et du cœur, ni à l'examen du foie.

1^{er} avril. On prescrit le régime lacté absolu et 4 grammes de benzonaphтол.

2 avril. Huit selles. Même état. Le malade se plaint d'uriner davantage.

3 avril. Les selles moins nombreuses sont aussi moins fétides. Les douleurs à l'épigastre sont très atténuées.

4 avril. La diarrhée a presque disparu. Deux selles.

5 avril. Une selle normale. Plus de douleurs d'estomac, ni pyrosis.

6 avril. Même état. Suppression de la médication.

8 avril. Le malade sort de l'hôpital.

Dans cette observation nous remarquons que la guéri-

son est survenue au bout de cinq jours de traitement à 4 grammes par jour. Mais cette fois le malade était au régime lacté absolu.

La miction était plus fréquente.

OBSERVATION XIII

Entérite aiguë. Ethylisme. (Personnelle).

Lep..., Edmond, 42 ans, emballleur, entre le 26 mars 1892 au bastion 36, dans le service de M. le Dr Gilbert, au lit n° 25.

Aucun antécédent héréditaire.

Personnellement, il aurait eu la rougeole et la scarlatine dans l'enfance et depuis n'aurait jamais été malade.

Il avoue boire 3 ou 4 absinthes avant chaque repas et le matin du vulnéraire.

Depuis 3 mois il maigrit beaucoup et s'affaiblit. Il n'a plus d'appétit et est sujet aux crampes d'estomac. Chaque matin au réveil il a du pyrosis et des pituites. Il vomit fréquemment après les repas.

La nuit il a des cauchemars qui l'empêchent de dormir. Souvent il éprouve des soubresauts dans son lit ou bien il est réveillé subitement par des douleurs fulgurantes et des crampes dans les jambes.

Il dit ne plus pouvoir faire son métier, parce qu'il n'a plus de forces et que ses jambes refusent de le porter.

La langue est blanche, sèche et trémulante. La soif est vive et les sueurs abondantes.

Les doigts écartés sont agités de tremblements alcooliques. Depuis six jours il est pris de diarrhée (5 ou 6 selles par jour), ce qui détermine son entrée à l'hôpital.

L'auscultation du cœur et du poumon ne nous apprend rien de particulier pas plus que l'examen du foie.

Il n'a ni sucre ni albumine dans les urines. Pas de fièvre.

27 mars. *Régime lacté absolu.* On prescrit 4 grammes de benz o-naphtol en 8 paquets.

28 mars. Même état, cinq selles.

29 mars. Sept selles très fétides. Le malade ne trouve pas qu'il urine davantage.

30 mars. Légère amélioration. La diarrhée diminue. Le malade n'a plus la pituite le matin.

31 mars. Trois selles peu liquides. Les douleurs épigastriques ont cessé.

1^{er} avril. La diarrhée est terminée. L'appétit revient.

3 avril. L'amélioration continue. Le malade ne souffre plus. On supprime le benzonaphtol.

5 avril. Le malade sort de l'hôpital.

Comme dans l'observation précédente le malade a été mis au régime lacté absolu et au traitement avec quatre grammes de benzonaphtol.

La guérison est survenue au bout de cinq jours.

La quantité d'urine n'a pas augmenté dans les 24 heures.

..

Si nous jetons un coup d'œil d'ensemble sur les différents résultats que nous avons obtenus au laboratoire et à l'hôpital, nous verrons que le benzonaphtol mérite bien d'attirer l'attention des thérapeutistes.

Sans insister sur ses propriétés physiques, nous pouvons dire qu'en poudre, insipide et inodore, son insolubilité presque complète lui donne des qualités que M. Bouchard a considérées comme indispensables chez un antiseptique.

Ses propriétés physiologiques nous arrêteront plus longtemps.

Le benzonaphtol introduit dans le tube digestif traver-

serait l'estomac sans se modifier et ce n'est qu'en présence du suc intestinal qu'il se décomposerait en naphtol β et en acide benzoïque. Le naphtol β serait en partie rejeté avec les matières fécales et en moins grande proportion absorbé, puis éliminé par les urines (Bouchard).

Une partie de l'acide benzoïque absorbé se transformerait en acide hippurique et s'éliminerait par les reins sous ces deux formes après s'être combiné aux bases alcalines (Yvon et Berlioz). *Revue chim. 1904*

Insoluble dans le suc gastrique (Yvon et Berlioz), non seulement il ne saurait agir sur les microorganismes de l'estomac, mais il n'aurait aucune action sur les processus chimiques de l'estomac (Gilbert et Dominici).

Ce n'est donc pas comme le naphtol β un antiseptique gastro-intestinal, et son action antiseptique est bornée au canal intestinal. *Revue chim. 1904*

Ses qualités antiseptiques sur cette partie du tube digestif sont celles du naphtol β jointes à celles de l'acide benzoïque (1). Or nous savons que dans un bouillon, même très nutritif, saturé de naphtol β , la culture du bacille d'Escherich n'est plus possible et les expériences de Jalan de la Croix nous ont appris qu'un gramme d'acide benzoïque pour 410 cent. cubes de liquide suffirait pour amener la stérilisation d'un bouillon abondamment peuplé par les germes de l'air.

Sa toxicité a été démontrée très faible par les expériences de MM. Gilbert et Dominici qui l'ont administré jusqu'à la dose de 5 grammes par kilogramme à des cobayes sans amener la mort. *Revue chim. 1904*

1. A. Gilbert. *Le benzonaphtol*, loc. cit.

Chez l'homme des doses bien inférieures suffisent pour faire l'antisepsie de l'intestin. (op. I)

Dans une première série d'expériences que nous avons faites sur nous-mêmes après avoir débuté à 3 grammes 50 nous avons atteint progressivement, en augmentant tous les deux jours de 0 gr. 50, la dose de 5 grammes. La moyenne de notre coefficient urotoxique à l'état normal étant de 0,221, si nous faisons la moyenne des deux derniers chiffres obtenus 0,188 et 0,137 soit 0,162 nous voyons que nous avons fait baisser la toxicité ordinaire de 0,221 à 0,162.

Dans la deuxième série d'expériences faites sur une autre personne, la toxicité urinaire a aussi diminué. La moyenne des coefficients urotoxiques à l'état normal étant 0,264, les chiffres obtenus dans les deux dernières expériences de cette série nous donnent une moyenne de 0,207. La toxicité urinaire a donc bien été abaissée de 0,265 à 0,207.

Pour arriver à ce résultat nous avons été obligés d'élever la dose quotidienne à 5 grammes.

Dans les deux séries d'expérience la quantité d'urine émise dans les 24 heures a augmenté proportionnellement à l'administration du benzonaphtol. Dans la première série surtout cette diurèse a été plus accentuée.

Dans l'observation d'hépatite parenchymateuse tuberculeuse que nous devons à M. le Dr Gilbert nous voyons aussi qu'après ingestion de benzonaphtol le coefficient urotoxique est réduit du tiers environ.

Quant à son action sur les fonctions digestives examinée au point de vue clinique, nous pouvons dire que ja-

mais nous n'avons constaté d'effets nuisibles imputables au médicament; que toutes les fois que nous avons soumis au benzonaphtol des malades manifestant des troubles dyseptiques, nous n'avons jamais vu ces troubles augmenter malgré la continuation du traitement.

Sur douze malades que nous avons traités, nous avons cinq tuberculeux, un cas d'entérite chronique et six cas d'entérite aiguë.

Nous avons toujours débuté par des doses quotidiennes de 3 grammes 50 ou 4 gr. données par paquet de 0 gr. 50 dans du lait ou de la tisane.

Chez les cinq tuberculeux nous n'avons obtenu aucune guérison. Un seul (Obs. I) a pu être amélioré, sensiblement en portant la dose quotidienne à 4 grammes. Dans les quatre observations qui suivent nous avons complètement échoué, mais il est vrai que toute autre médication n'a donné aucun bon résultat.

Dans l'observation II seulement nous constatons une légère diurèse chez notre malade.

Ces malades étaient au régime ordinaire de l'hôpital, mais le lait remplaçait le vin.

Le malade de l'obs. II seul était au régime lacté absolu.

Dans le cas d'entérite chronique (Obs. VI) nous avons été obligé de porter la dose médicamenteuse à 5 grammes pour obtenir la guérison de notre malade, sans le secours du régime lacté.

Dans l'observation VII (entérite aiguë) il nous a fallu aussi monter jusqu'au chiffre de 5 grammes par jour pour voir disparaître la diarrhée.

Enfin dans les cinq autres cas nous enregistrons un succès complet avec la dose de quatre grammes par jour.

Chez trois de ces malades (Obs. VI-X-XI) nous avons observé une légère diurèse.

Trois de nos malades atteints d'entérite aiguë, ont été soumis au régime lacté absolu (Obs. IX-XI-XII) ce régime ne paraît pas avoir amené une guérison plus prompte car dans l'obs. IX avec le régime lacté la diarrhée ne disparut qu'au bout de quatorze jours de traitement, tandis que dans les observations X et XI par exemple la guérison est survenue au bout de cinq jours. Or de ces deux malades, l'un était au lait et l'autre buvait du vin étant à 2 degrés.

Nous ne pouvons certainement sur un aussi petit nombre de faits établir l'importance du benzonaphtol comme antiseptique intestinal, mais qu'il nous soit permis néanmoins de dire que dans l'entérite tuberculeuse, même avec le régime lacté, le benzonaphtol est le plus souvent sans effet. Tandis que dans les entérites simples, même sans le secours du régime lacté, nous avons presque toujours observé une amélioration rapide.

Nous croyons que l'on peut porter la dose à 5 grammes et la maintenir ainsi assez longtemps sans préjudice appréciable pour le malade.

M. le Dr Legendre, (1) qui a expérimenté chez l'adulte le benzonaphtol, dit avoir donné au moins 3 grammes et parfois même 5 grammes pour obtenir une anti-

1. Bulletins et mémoire de la Société médicale des hopitaux de Paris (séance du 13 mai 1892).

septie équivalente à celle que produisent 2 gr. et 2 gr. 50 de naphthol α et β .

Il l'aurait prescrit surtout dans les typhlites et appendicistes, les colites simples ou dysentériques, dans la constipation simple avec état saburral, dans quelques affections de la peau et des muqueuses qu'on peut supposer légitimement entretenues par des fermentations intestinales ou excessives.

Les indications thérapeutiques du benzonaphtol sont nombreuses, puisque nombreuses aussi sont les conditions pathologiques qui réclament l'antisepsie intestinale.

« Dans les affections microbiennes de l'intestin, dit M. le Dr Gilbert (1), l'antisepsie intestinale est indiquée par la nature même et le siège des processus morbides ; dans les obstructions biliaires elle est imposée par la menace de l'ascension des organismes intestinaux, notamment du bacille d'Escherich ; dans les altérations cellulaires du foie et dans les néphrites, par l'imminence des accidents de l'insuffisance hépatique ou rénale, auxquels le médecin peut opposer, outre les substances qui ralentissent les pullulations microbiennes et l'élaboration connexe des produits toxiques, le régime lacté qui réduit au minimum l'apport élémentaire des poisons. »

Nous ne nous arrêterons pas à comparer les avantages réciproques du benzonaphtol et du naphthol β , car le premier est un antiseptique intestinal tandis que le second ainsi que nous l'avons dit, est un antiseptique gastro in-

1. Gilbert. *Le benzonaphtol* loc cit.

testinal. En dehors de la saveur désagréable et de la causticité du naphtol β sur les muqueuses, il aurait encore une action sur le travail chimique de l'estomac, action que ne semble pas avoir le benzonaphtol puisqu'il arrive jusqu'à l'intestin sans avoir subi aucune modification.

Le bétol, comme le benzoate de naphtol β est un *antiseptique intestinal* exclusif. Comme lui aussi il pénètre dans le tube digestif jusqu'à l'intestin sans s'être modifié et ce n'est qu'en présence du suc intestinal qu'il se dédoublerait en acide salicylique et en naphtol β . Il devrait donc ses qualités antiseptiques à cet acide et au naphtol β , de la même façon que le benzonaphtol les doit au naphtol β et à l'acide benzoïque. Or, ces deux acides, qui contribuent tous deux à réaliser l'antiseptie intestinale, n'ont pas le même pouvoir antiseptique et la même innocuité.

Si, d'après Jalañ de la croix, dans un bouillon abondamment peuplé par les germes de l'air, 1 gr. d'acide salicylique par 60 cent-cubes de liquide est nécessaire pour amener la stérilisation du milieu nutritif, 1 gramme d'acide benzoïque par 410 cent-cubes suffit dans les mêmes conditions.

L'acide benzoïque aurait un pouvoir antiseptique supérieur à celui de l'acide salicylique. De plus ce dernier, à hautes doses ne serait pas administré sans inconvénients pour le malade.

On lui a reproché d'amener une vive congestion des reins et, d'après M. le professeur Brouardel, il est capable, à la dose de 2 grammes par vingt-quatre heures, de

faire éclater des phénomènes d'intoxication chez les albuminuriques.

Or M. le Dr Legendre (1) a constaté par des expériences sur les animaux que le salicylate de naphthol donne toujours lieu à une forte élimination d'acide salicylique.

De plus il a observé chez des malades qui prenaient du bétol, même à petites doses, un certain nombre de symptômes du salicylisme, telles que l'anurie, avec pâleur de la face, sueurs froides et somnolence.

Jusqu'à présent le benzonaphthol n'aurait jamais occasionné pareils accidents et cela seul devrait déjà le faire préférer au bétol.

1. *Bulletins et mémoires de la Société médicale des hôpitaux de Paris*, loc. cit.

CONCLUSIONS

1° Le benzoate de naphтол β ou benzonaphтол est un corps insoluble et insipide.

Il traverse l'estomac sans être modifié et sans agir sur le chimisme gastrique.

Il se dédouble dans l'intestin seulement en acide benzoïque et en naphтол β qui agissent alors simultanément par leurs propriétés antiseptiques.

Il produit une légère diurèse et diminue la toxicité urinaire.

2° Il doit être prescrit dans les cas où l'antisepsie intestinale est indiquée.

3° On doit le donner à doses fractionnées par paquet ou cachet de 0 gr. 50 et plusieurs fois par jour, à intervalles réguliers, jusqu'à concurrence de 3 à 5 grammes dans les vingt-quatre heures.

4° Son usage peut être continué longtemps sans amener de troubles pathologiques.

5° Il doit être préféré au bétol à cause du plus grand pouvoir antiseptique de son radical acide et de l'innocuité de ce dernier.

VU :

Le Président,

HAYEM.

Vu : le Doyen,

P. BROUARDEL.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER,

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

GRÉARD.

